

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

743

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

SANTIAGO COLLADO MADERA

Né le 25 Juillet 1912, à Moca (R. D.)

LA TESTOSTÉRONE

DANS

LE SYNDROME D'HYPERFOLLICULINIE

**Association folliculine-testostérone
dans les troubles de la ménopause**

Président de Thèse : M. MOCQUOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

SANTIAGO COLLADO MADERA

Né le 25 Juillet 1912, à Moca (R. D.)

LA TESTOSTÉRONE

DANS

LE SYNDROME D'HYPERFOLLICULINIE

**Association folliculine-testostérone
dans les troubles de la ménopause**

Président de Thèse : M. MOCQUOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

Le Doyen..... TIFFENEAU

1. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générale....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Clinique de la Tuberculose.....
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte
 Clinique cardiologique.....
 Assistance Médico-Sociale.....

Professeurs sans chaire....

ROUVIERE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 ROBERT DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI
 CHEVASSU.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 Maurice VILLARET.
 LOEPER
 CARNOT.
 CLERC.
 MARCEL LABBÉ.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.

H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO
 GOSSET
 GREGOIRE
 ENCERMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 BRINDEAU.
 MOCQUOT.

OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMATTEPE.
 PIERRE DUVAL.
 SERGENT.
 DEZANÇON.

MATHIEU.
 LAUBRY.
 CROUZON.
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale..	MENEGAUX
Pathologie chirurgicale..	AMELINE.
Pathologie médicale	BARIETY.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Hydrologie	BESANÇON JUSTIN.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Pathologie médicale	COSTE.
Physique	DOGNON.
Urologie	FEY.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale..	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physiologie	GAYET.
Pathologie médicale.....	DE GENNES.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
C'o-rhino-laryngologie ..	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique..	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Obstétrique	LACOMME.

MM.

Obstétrique	LANTUÉJOUL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE Guy.
Pathologie médicale	LELONG.
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale..	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiâtrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale..	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOLLARET
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique..	OBERLING.
Pathologie chirurgicale..	PETIT-LUTZ II.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Ophtalmologie	RENARD.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale..	SÈNEQUE.
Pathologie expérimentale	TROISIER.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale..	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale..	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Obstétrique	GUÉNIOT.

MM.

Pathologie chirurgicale..	LARDENNOIS.
Anatomie pathologique..	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Obstétrique	VAUDESCAL.

IV. -- AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.
AUBERTIN.		BROCQ.
BRULÉ.		CADENAT.
CHABROL.		HEITZ-BOYER.
CHIRAY.		GATELLIER.
DONZELOT.		MOURE.
DUVOIR.		QUENU.
LIAN.		SCHWARTZ.
PASTEUR-VALLERY- RADOT.		VELTER.
SEZARY.		
		} Clinique chirurgicale
MM.	} Clinique obstétricale..	
ÉCALLE		
LE LORIER		
LÉVY-SOLAL		
METZGER		

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie.....	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A CIANA

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

Tendrement.

A MES SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLE-SŒUR

A MONSIEUR ET MADAME F. CHASTEL

MES BEAUX-PARENTS

Preuve de ma profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT

Professeur de Clinique Gynécologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Broca
Officier de la Légion d'Honneur

*Pour le grand honneur qu'il
nous a fait d'accepter la prési-
dence de cette thèse, ce témoi-
gnage de ma profonde gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR E. DOUAY

Ancien interne, lauréat des hôpitaux de Paris

Ancien chef de Clinique à la Faculté de Paris

Ancien chef des travaux gynécologiques

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a suggéré l'idée de ce travail et m'a facilité la tâche par ses précieux conseils. Qu'il veuille bien trouver ici un faible témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE ST-DOMINGUE

A MONSIEUR LE DOCTEUR NICOLAS E. PICHARDO

*Témoignage de notre grande
amitié.*

A MES AMIS .

INTRODUCTION

Depuis 1936 les éthers sels de la testostérone (propionate et acétate) sont rentrés dans le domaine de la thérapeutique.

Cette substance a été d'abord employée en pédiatrie dans le syndrome adiposo-génital et en urologie dans l'hypertrophie de la prostate. Ces indications sortent du cadre de ce travail et nous nous contenterons de seulement les citer.

Puis elle a été employée en gynécologie, dans le traitement des troubles fonctionnels urinaires des femmes hystérectomisées et par la suite dans les mastopathies douloureuses prémenstruelles. C'est surtout l'utilisation de la testostérone (hormone mâle) en gynécologie que nous avons voulu étudier dans ce travail.

Dans ce domaine, nous avons essayé les esters de la testostérone et tout particulièrement le propionate de testostérone, que nous avons associé à la folliculine (hormone femelle), dans le traitement des troubles de la castration chirurgicale et dans les troubles de la ménopause, après avoir constaté que le traitement de ces troubles était incomplètement influencé par le traitement isolé, soit par la folliculine, soit par la testostérone.

Nous avons traité spécialement :

1° Les troubles des règles avec signes d'hyperfolliculinite : seins gonflés et douloureux, règles irrégulières et douloureuses, pertes glaireuses prémenstruelles et troubles nerveux.

2° Les troubles de la castration et les troubles de la ménopause : *a)* troubles nerveux; *b)* troubles vasomoteurs; *c)* troubles de la sphère urinaire; *d)* troubles de la sphère génitale.

3° Dans la métrite hyperplasique.

Les observations cliniques de la plupart des malades, correspondant aux divers états pathologiques, que nous avons étudié ici sont dues à l'obligeance de mon maître le Dr Douay.

HISTORIQUE

De tout temps les glandes génitales mâles ont figuré dans la thérapeutique. Cette médication avait des affinités avec les pratiques religieuses et surnaturelles. Les malades qui venaient consulter dans les temples d'Esculape recevaient à titre de médicaments des tissus des animaux.

L'Opothérapie et l'Organothérapie remontent aux origines les plus lointaines de l'humanité.

Hérodote raconte dans son histoire que : dans le pays des Scythes, on chassait dans un lac beaucoup de loutres, de castors et autres animaux à face quadrangulaire, dont les testicules servaient pour la guérison des maladies de l'utérus. (Hérodote ? Lib. IV. 109). Edition de Leipsik Diu-dorffins.

Hippocrate qui avait fait des observations pareilles sur l'emploi des testicules, disait à ce sujet « C'est pour moi une preuve que dans le père se trouvent, ainsi que je l'ai déjà dit, les germes des deux sexes, et dans la mère de même ». (Hippocrate sur la génération, p. 554). Edition Baile, 1836.

Au Moyen âge, on retrouve encore les traces de l'emploi des glandes génitales dans le traitement des affections de la femme. Les magiciens utilisaient dans la confection de leurs mixtures des glandes d'animaux vivants, et en particulier les testicules de taureaux ou de bédiers.

Plus tard l'organothérapie est tombée dans le discrédit et le traitement par les glandes génitales a été complètement abandonnée jusqu'au milieu du XIX^e siècle.

En 1849, Berthold, enlevant des testicules à des coqs les

avait transplantés sur les mêmes animaux; ceux-ci conservaient tous leurs caractères mâles; il en concluait qu'il y avait une relation matérielle, entre les glandes, le sang et l'organisme en général.

La démonstration de la sécrétion interne du testicule date de Brown Séquard, ce fut la première découverte de l'Endocrinologie. En juin 1889 il fit une communication à la Société de Biologie sur l'extraît glycérimé de testicules de cochons d'Inde qu'il avait expérimenté sur lui-même, publiant les heureux résultats qu'il avait obtenu. Il constata un remarquable retour de l'endurance physique et intellectuelle et de la fonction intestinale, déficiente chez lui depuis quatre semaines.

Peu de temps après, il remarque l'influence heureuse de l'opothérapie testiculaire sur les femmes affaiblies et sur les femmes âgées.

Comme le fait remarquer le professeur Cotte de Lyon, c'est Brown Séquard qui le premier consacra l'emploi des hormones mâles en gynécologie.

En France, l'étude de la greffe testiculaire fut reprise par Pézard en 1911. Il confirma les expériences de Berthold et montra que le testicule greffé est aussi actif sur les caractères sexuels que le testicule normal.

La greffe testiculaire du singe à l'homme fut étudié par Serge Voronoff qui en 1919 en décrit la technique, laquelle fut appliquée chirurgicalement par L. Dartigues et par Georges Voronoff, puis par de nombreux chirurgiens. Les résultats obtenus furent pour la plus part de courte durée.

Les recherches de laboratoire sur l'hormone testiculaire furent continuées par Pézard et ses collaborateurs, en particulier Caridroit de 1913 jusqu'en 1928, permettant de préciser que les caractères sexuels secondaires sont bien sous la dépendance d'hormones sécrétées par les glandes sexuelles et notamment en ce qui concerne les caractères sexuels secondaires mâles, d'une hormone sécrétée par le testicule. Cette hormone qui a été isolée par Laqueur, à partir des extraits testiculaires : c'est la Testostérone.

L'étude de la testostérone a été très poussée dans ces dernières années grâce aux recherches de Butenandt, de Laqueur et Ruzicka; grâce à leurs efforts, l'hormone testiculaire a été isolée, sa formule établie, sa synthèse réalisée.

Voici la succession des faits :

En 1931 Butenandt isola de l'urine mâle, une hormone cristallisée, dont il prouva l'activité biologique en provoquant la croissance de la crête du chapon et, qu'il baptisa : Androstérone. Pour obtenir quelques milligrammes de cette substance, il lui fallut traiter plusieurs tonnes d'urine (10 tonnes d'urine). En 1933 il réussit à établir la formule de constitution de l'Androstérone et à montrer la parenté de cette hormone avec la folliculine et le cholestérol.

Quatre ans plus tard, en 1935, Ruzicka réalise la synthèse de l'androstérone à partir du cholestérol. L'importance de cette synthèse ne nous échappe pas, si l'on pense qu'elle fut la première synthèse d'hormone génital et qu'elle ouvrit la route à de nombreux et rapides progrès dans ce chapitre.

Etudiant les propriétés physiologiques de cette hormone, il constata que, à égalité d'action sur la crête de coq, l'androstérone avait une action moins intense sur la prostate et les vésicules séminales des animaux castrés, que les extraits testiculaires; il en conclut que l'androstérone n'était pas la véritable hormone testiculaire, mais seulement son dérivé d'élimination.

A la même époque Laqueur, réussissait la cristallisation d'une hormone extraite des testicules de taureau, qu'il nomma : Testostérone; et qui se montra dix fois plus active que l'androstérone. Ces deux substances, l'une extraite de l'urine mâle et l'autre du testicule, n'ont pas les mêmes propriétés du point de vue chimique, ni du point de vue physiologique.

L'androstérone, hormone urinaire ne fait pas développer le tractus génital du rat mâle castré, elle n'augmente

pas le poids des vésicules séminales et de la prostate du même animal.

La crête du chapon croît légèrement, mais elle n'a aucune action sur le chant de cet animal.

Tandis que la testostérone agit sur les vésicules séminales et la prostate du rat castré. Elle provoque chez le chapon le développement de la crête et l'apparition du chant.

La testostérone pure n'a montré qu'une faible activité dans les expériences faites sur le chapon ou sur le rat castré.

L'hormone n'est réellement active qu'après estérification; et Gley et Roussel se demandent si la petite action de la testostérone sur les animaux d'expérience, n'est pas due à une estérification au lieu même de l'injection, par les acides gras du tissu cellulaire sous-cutané.

Les biologistes se sont demandés si l'on ne pourrait renforcer l'action de la testostérone par certains procédés chimiques et en effet Laqueur a essayé d'augmenter l'activité de la testostérone en additionnant à celle-ci certains extraits organiques complètement inactifs à l'état isolé.

D'autres expérimentateurs s'appuyant sur les résultats obtenus dans les domaines physiologique et chimique par la benzoylation de l'hormone ovarienne (di hydro folliculine) obtinrent une action renforçatrice en associant l'hormone testiculaire à l'acide palmitique, puis à un grand nombre d'acides gras tels que les acides oléique, stéarique, etc. (Nièger).

On prépara successivement un oléate, un stéarate, un palmitate, un valérienate, un acétate, un propionate de testostérone.

C'est ce dernier éther, sel de la substance considérée comme étant l'hormone mâle, que nous avons employé de préférence dans nos observations.

Et disons, pour finir cet aperçu historique, que l'emploi de la testostérone en France date de 1936, époque à laquelle Mocquot et Moricard l'employèrent dans les trou-

bles de la ménopause spontanée ou chirurgicale. Peu de temps après, Desmarest et Mme Capitain eurent l'idée d'essayer la testostérone chez une femme qui souffrait de violentes poussées congestives dans les deux seins, au moment de l'ovulation.

En 1937 à l'hôpital St-Louis, le Dr Douay commença à traiter par le propionate de testostérone quelques malades atteintes de congestion mammaire prémenstruelle et de troubles fonctionnels du cycle menstruel, et ce sont les observations de ces malades qui ont servi de base à notre modeste travail.

FONCTION ENDOCRINE DU TESTICULE

TROUBLES DUS A L'INSUFFISANCE OU A LA SUPPRESSION DE CETTE FONCTION.

Nous ne nous occuperons pas ici de la fonction externe spermatogénétique, mais seulement de la sécrétion interne, qui apparait la première et conditionne l'autre.

La sécrétion interne du testicule fut la première acquisition de l'endocrinologie. La découverte date de 1889, époque à laquelle Brown-Séquard fit ses célèbres expériences sur la puissance dynamogénique chez l'homme d'un extrait glycéринé de testicules d'animaux.

L'hormone sécrétée par le testicule produit dans l'organisme le développement des caractères sexuels secondaires, qui donnent à l'individu mâle son aspect défini. Par les expériences de laboratoire et par les faits cliniques, il a été établi avec certitude, que le testicule produit une sécrétion hormonale spécifique, mais on a discuté longtemps pour savoir quels sont les éléments tissulaires de cette glande capables d'élaborer cette sécrétion interne.

Parmi les cellules qui existent dans le testicule, trois types peuvent être considérés comme jouant un rôle dans la sécrétion de l'hormone testiculaire. Ce sont, soit les éléments de la lignée séminale, soit le Syncytium sertolien, soit les cellules interstitielles.

Les travaux réalisés par Bouin et Ancel ont montré que chez les porcs et les chevaux cryptorchidies, les caractères

res sexuels peuvent être normaux bien que les testicules soient totalement dépourvus de cellules séminales.

Les mêmes auteurs ont constaté qu'un traitement approprié par les rayons X détruit définitivement les cellules de la lignée séminale chez les animaux impubères et rend le testicule totalement aspermatogène. Cependant au moment de la puberté, les caractères sexuels apparaissent; les animaux traités présentant dans la suite un développement normal alors qu'il ne se produit jamais de poussées spermatogénétiques.

La disparition des cellules séminales ne modifie pas les caractères sexuels; en conséquence l'hormone testiculaire ne serait pas élaborée par les cellules séminales.

Lipschütz, Wagner, Courrier et d'autres auteurs ont constaté que les caractères sexuels sont peu développés quand le tissu interstitiel est peu abondant.

Benoit a fait des constatations du même ordre chez des coqs ayant subi la castration sub-totale, il a obtenu des animaux présentant tous les caractères des castrats, bien que possédant des nodules testiculaires importants; mais ces nodules ne contenaient qu'une quantité négligeable de cellules interstitielles.

Les expériences de Max Aron faites sur le cobaye, en détruisant par ligature ou par galvano puncture, les éléments du hile, canaux, vaisseaux et nerfs, réalisant la destruction de la partie séminifère, cellules séminales, spermatocystes, spermatogonies, et cellules de Sertoli; seules les cellules interstitielles résistaient, assurant le maintien des caractères sexuels. Si l'expérience est poussée plus loin la partie interstitielle régresse à son tour et la sexualité disparaît.

Cette théorie d'Ancel et Bouin sur le rôle des cellules interstitielles, comme glandes à sécrétion interne spécifique de l'hormone mâle, a été critiquée par Champy, qui reprenant les expériences d'Ancel et Bouin, d'Aron, de Benoit, etc, montre qu'on ne peut accepter avec certitude les conclusions de ces auteurs.

Etudiant la glande génitale et les caractères sexuels somatiques dans toute la série animale, il montre les variations et les inégalités de développement de la glande interstitielle. Il n'y a pas lieu de rapporter l'élaboration de l'hormone plutôt à ces cellules interstitielles qu'aux autres cellules génitales. Il conclut (page 360) « qu'il n'y a pas lieu de rechercher à l'hormone génitale une origine cellulaire spécifique. C'est une idée simpliste, un peu grossièrement morphologique qui a détourné trop longtemps l'attention des chercheurs, alors que les recherches sur la nature de l'hormone et son mode d'action s'annonçaient comme beaucoup plus intéressantes ».

TROUBLES DUS A LA SUPPRESSION FONCTIONNELLE DU TESTICULE

Il peut s'agir de suppression complète par castration soit de déficience par atrophie ou insuffisance de développement. Les effets sur les caractères sexuels secondaires varient suivant que la disparition fonctionnelle du testicule s'est produite avant ou après la puberté.

Castration prépubérale. — Quand l'opération est faite avant la puberté, le développement génital s'arrête; le sujet prend le type neutre et ne montre jamais les caractères sexuels secondaires du type masculin.

Levinsgtone a noté que la castration est suivie d'une *exagération de la croissance générale*. Après l'ablation des testicules, il se produit une croissance exagérée des os longs, due à un retard dans l'ossification des épiphyses. Le bassin s'élargit et prend le type féminin; une adiposité généralisée envahit tout le corps du castré, avec une abondance plus marquée au niveau des hanches et du bassin. Les organes génitaux externes restent incomplètement développés. D'autre part, il se produit des *modifications dans les autres glandes endocrines*. Le poids de l'hypophyse diminue et son lobé antérieur présente des modi-

fications histologiques importantes. La thyroïde augmente de poids et de volume et la rate et les surrénales sont plus petites que chez l'animal normal.

La castration engendre non seulement des troubles de la croissance et des modifications dans le domaine des autres glandes endocrines, mais elle produit aussi des modifications dans le *métabolisme*.

Il est d'ailleurs connu depuis la plus haute antiquité, que les animaux châtrés présentent une tendance marquée à l'engraissement. Cet engraissement est dû à la disparition du métabolisme des nucléines testiculaires, qui consomme beaucoup des matériaux.

Chez le chien, Loewy et Ritcher, Simond et d'autres, observèrent après la castration totale que le métabolisme s'abaisse, atteignant dans certains cas jusqu'à 59 %.

D'après les recherches de Heymans, le besoin nutritif du chapon se réduit et sa ration d'entretien est de 30 % inférieure à celle du coq. Des constatations analogues ont été faites chez le bœuf et le lapin par Paechter et Tsabura.

Avec la castration, le métabolisme des glucides subit des modifications et Pézard a constaté à ce sujet que le taux du glycogène musculaire diminue d'un cinquième chez le chapon.

Chez les oiseaux, et notamment chez le coq, les différences entre le mâle entier et le mâle castré sont beaucoup plus nettes que chez les mammifères; cette particularité a fait du coq un réactif de choix pour l'étude de l'endocrinie testiculaire.

Lorsque la castration totale est faite avant la puberté chez les coquelets âgés de un à trois mois, la crête demeure petite, exsangue; le tissu mucoïde abondant chez le sujet normal, fait ici complètement défaut, et ce caractère est tellement net, que Champy en a fait un test histologique de la castration.

Quelques fois après la castration la crête peut encore grandir, mais sa croissance est en rapport avec la croissance générale de l'organisme.

A la suite de la castration, l'instinct combattif n'apparaît pas et, généralement, l'instinct sexuel est nul.

Castration post-pubérale. — Chez les mammifères, la castration post-pubérale ne paraît pas entraîner à coup sûr, la perte de l'instinct sexuel, l'ardeur génitale se maintient fréquemment, notamment chez le chien et le cheval.

Il n'en est pas de même chez les oiseaux : l'ablation des testicules chez le coq adulte entraîne immédiatement la régression de la crête, la disparition de l'instinct sexuel, de l'ardeur combattif et du chant. Le coq castré après la puberté devient un chapon en tous points comparable à celui qui a été opéré impubère. En greffant à ce chapon des testicules de coq, Pézard fit réapparaître successivement les attributs du mâle, c'est-à-dire ses caractères sexuels secondaires : rougeur et turgescence de la crête, port altier de la tête, perte de poids (par la fonte du tissu adipeux du chapon) et ensuite apparurent le chant et l'instinct sexuel.

Ces résultats expérimentaux montrent que le testicule n'est pas seulement nécessaire au développement des caractères sexuels secondaires, mais qu'en principe il est indispensable pour assurer le maintien de ces caractères et l'intégrité de l'état sexuel.

CHIMIE DES HORMONES SEXUELLES MALES

Depuis les expériences de Brown-Séquard (1889) mettant en évidence le rôle du testicule comme organe à sécrétion interne, de nombreux chercheurs se sont consacrés à l'étude de cette sécrétion interne, pour en connaître son action et sa nature, afin d'en tirer des applications thérapeutiques.

On sait aujourd'hui que, pour certains organes à sécrétion interne (ovaire et testicule) les principes actifs sécrétés passent dans le sang au fur et à mesure de leur élaboration, sans qu'ils soient emmagasinés à l'endroit de la production comme c'est le cas pour d'autres, (surrénale).

La faible quantité d'hormone testiculaire qui se trouve à l'endroit de sa production, (David et Laqueur n'ont pu retirer que 10 milligrammes de ce corps, de 100 kg. de testicule de taureau) expliquent d'une part les nombreux échecs de la thérapeutique orchitique et montrent d'autre part les difficultés auxquelles on s'est heurté dans l'isolement de cette substance.

Depuis l'application du test de Pézard, (test de la crête de coq) à l'étude de l'enrichissement des différents extraits testiculaires en principe actif et la constatation de Funk et Loewe que l'urine d'homme renfermait un corps montrant des propriétés d'hormone mâle, l'étude chimique prit un nouvel essor. En 1931, Butenandt put annoncer l'obtention d'un corps cristallisé à partir de l'urine d'homme montrant les propriétés physiologiques connues des extraits testiculaires.

L'auteur attribua à ce corps le nom d'Androstérone et à la suite d'analyses concordantes, il a pu avec quelques réserves, fixer sa composition suivant la formule de constitution $C^{19} H^{26} O^2$ (fig. II).

En 1935, Ruzicka réussit la synthèse de l'androstérone à partir du cholestérol (Fig. I). Cette synthèse fut d'ailleurs relativement simple : elle consista à amputer la longue chaîne latérale du cholestérol, par oxydation à l'acide chromique, libérant ainsi l'androstérone.

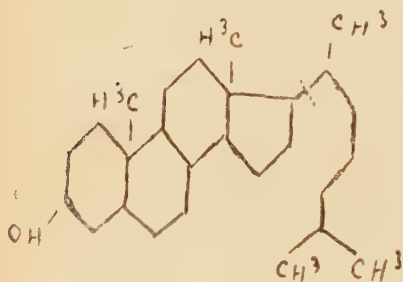


Fig. 1. — Cholestérol

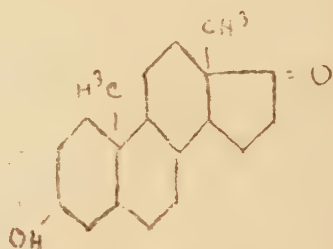


Fig. 2. — Androstérone

L'androstérone, elle, n'a pu être isolée que de l'urine et non des testicules. Des recherches minutieuses, poursuivies dans divers laboratoires, ont montré que si dans certaines conditions il y avait concordance entre l'activité physiologique de l'androstérone et celle de l'extrait testiculaire, il y avait par contre entre eux, des différences très importantes. Par exemple, la différence observée sur la crête du chapon, et sur les glandes sexuelles accessoires des rats castrés, était particulièrement frappante. Des doses équivalentes en unités, crêtes de coqs, d'androstérone et d'extrait testiculaire furent administrées à des rats castrés. Elles firent constater que l'action sur les glandes accessoires de l'extrait testiculaire était beaucoup plus importante que celle obtenue avec l'androstérone. La conclusion s'imposa donc que l'androstérone n'était pas la principale hormone testiculaire.

On constata également que l'activité des extraits testiculaires disparaissait sous l'influence des alcalis, tandis que l'androstérone leur résistait complètement. Cette constatation permit de considérer l'androstérone comme un produit d'élimination urinaire et non pas comme une hormone testiculaire vraie. Dans ces conditions, les recherches en vue de l'isolement du principe actif du testicule durent être reprises.

A côté de l'androstérone dont la formule de constitution fut définitivement établie par Ruzicka, Butenandt trouve encore dans l'urine d'homme une deuxième hormone : la Déhydroandrostérone (Fig. III) plus pauvre de deux atomes d'hydrogène.

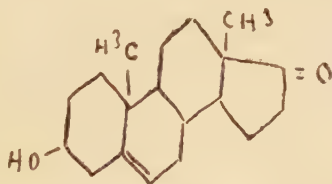


Fig. 3. — Déhydroandrostérone

Celle-ci est non saturée et diffère de l'androstérone (Fig. II) en outre, par un autre arrangement dans l'espace du groupe OH fixé au carbone 3. La synthèse de cette hormone fut réalisée, par Ruzicka en collaboration avec Wettstein.

Comme la déhydroandrostérone est moins active que l'androstérone, ce n'est donc pas non plus à elle que pouvait être attribuée l'action physiologique des extraits testiculaires.

Par hydrogénation de l'androstérone, on prépare le diol correspondant, (Androstanediol) (fig. IV), dont l'activité sur la crête de cop est le triple environ de celle de l'androstérone.

Pas plus que l'androstérone ou la déhydroandrostérone, l'androstanédiol ne peut donc être considéré comme une hormone testiculaire typique.

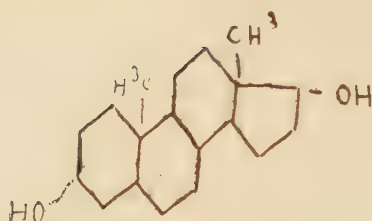


Fig. 4. — Androstanédiol

Ruzicka émit l'hypothèse suivante « Au cas où l'hormone testiculaire serait un dérivé du cholestérol, il n'était pas improbable qu'elle renfermât un groupement cétonique α β non saturé, ce qui expliquerait l'attaque relativement facile par les alcalis à l'ébullition. Dans cet ordre d'idées, des composés tels que l'androsténédione (fig. V) ou l'androsténéolone (fig. VI) pouvant être considérés comme des hormones testiculaires ».

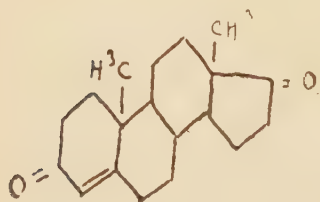


Fig. 5. — Androsténédione

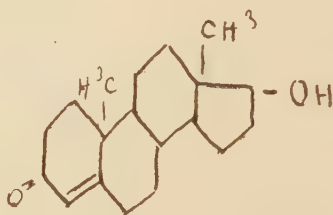
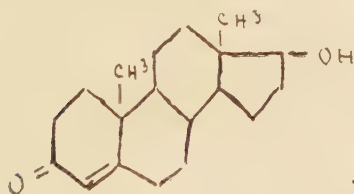


Fig. 6. — Androsténéolone

Ruzicka en collaboration avec Wettstein et Tschopp, a travaillé pour tirer au clair si l'un ou l'autre de ces deux composés constituait ou non l'hormone testiculaire. L'androsténédione préparée par oxydation de la déhydroandrosterone, possède approximativement la même activité physiologique que l'androstérone au test de la crête de coq, mais dépasse de beaucoup celle-ci dans son action sur les glandes sexuelles des rats castrés.

Pour Ruzicka, ce résultat fut un argument en faveur de son hypothèse que l'hormone testiculaire serait une cétone α, β non saturée, et il fut, dès lors, permis d'espérer que l'androstène-olone (V) porteur en position 17 d'un groupement oxydrile, aurait une activité accrue et ne serait définitivement autre chose que l'hormone testiculaire qui, jusque là échappa à l'identification. Dans cette intention il prépara l'androsténolone, dont la synthèse fut effectuée par la transformation graduelle de la déhydroandrosterone.

A la même époque que Ruzicka faisait ses investigations (juin 1935) Laqueur et ses collaborateurs (en Hollande) réussissaient à isoler à partir des testicules un corps cristallisé de nature oxycétonique, dont l'analyse cadrerait avec la formule $C^{10}H^{28}O^2$, dix fois plus active vis-à-vis du test-cop que la dione de Ruzicka, mais ayant la même action que celle-ci vis-à-vis des vésicules séminales; à ce corps, Laqueur attribua peu après la formule encore partiellement hypothétique le nom de : *Testostérone* (VII).



TESTOSTERONE (VII)

La testostérone montrait les mêmes propriétés caractéristiques physiologiques sur la crête du coq et les glandes sexuelles accessoires que l'extrait testiculaire d'origine.

David eut l'idée de soumettre la testostérone à l'oxydation par l'acide chromique et constata que son produit d'oxydation était identique avec l'androsténédione. Simultanément Ruzicka entreprit la comparaison de l'androsténolone de synthèse (qu'il avait déjà soupçonné être l'hormone mâle) avec la testostérone naturelle. L'identité de deux substances ayant été prouvée, la synthèse de la testostérone était établie définitivement aussi.

Butenandt et Hanisch arrivèrent à peu près au même moment à des résultats comparables.

Ruzicka en collaboration avec Wettstein et Kaegi, a cherché une méthode de préparation meilleure, pour substituer le procédé synthétique original qui donnait des rendements tout à fait bas. Elle a permis de produire la testostérone en quantité commerciale.

L'existence de relations chimiques étroites entre les hormones sexuelles pose la question de leur provenance dans la nature.

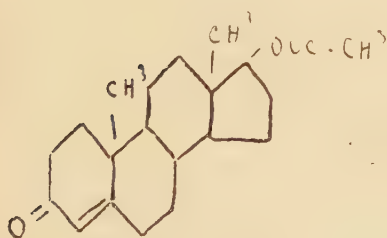
Pour Ruzicka et ses collaborateurs le cholestérol pourrait être envisagé comme substance-mère, dont dérivent d'une manière simple toutes les hormones sexuelles, féminines et masculines.

TESTOSTERONE ET ESTERS DE LA TESTOSTERONE

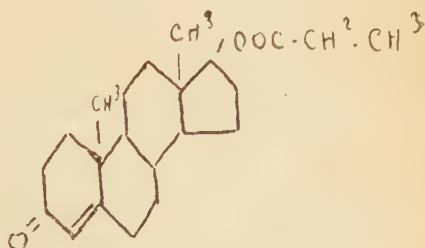
La testostérone est un corps blanc, cristallisant en belles aiguilles, fondant à 154° , 155° , d'un pouvoir rotatoire spécifique 109° (dans l'alcool).

Stable à la chaleur et aux acides, et résistant assez bien aux alcalis à l'état pur; par contre en présence de certains corps qui l'accompagnent dans les extraits testiculaires elle est détruite par les alcalis.

Par sa fonction alcool elle peut donner des éthers-sels parmi lesquels les mieux étudiés jusqu'ici sont l'acétate fondant à 140° 141° , cristallisant en magnifiques feuilletes tout à fait caractéristiques et le propionate fondant à 154° . Ces corps d'une activité physiologique supérieure à celle de l'hormone elle-même n'agissent dans l'organisme qu'au fur et à mesure de leur saponification en réalisant ainsi un apport continu d'hormone semblable à celui fait par le testicule lui-même.



Acétate de testostérone



Propionate de testostérone

Propriétés physiologiques de la testostérone et de ses esters : Les organes sexuels atrophiés de rats mâles adultes sont amenés à l'état normal; chez le chapon auquel on a administré l'hormone, on assiste à une transformation complète de l'aspect extérieur, retour du chant, etc.

INDICATIONS DU PROPIONATE DE TESTOSTÉRONE DANS LES MASTOPATHIES DOULOUREUSES

Les travaux de M. Desmarest et de Mme Capitain sur le traitement des mastopathies par la testostérone, ont montré l'intérêt pratique de cette thérapeutique, dans différentes publications : *Presse Médicale*, 19 mai 1937, *Presse Médicale*, février 1938, *Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} juin 1938. Presqu'en même temps, la question fut étudiée à Bordeaux par le professeur Jeanneney qui fit publier la thèse de son élève, F. Leric, et tout dernièrement dans le service du professeur Mocquot, Mlle Saulnier, élève du docteur Moricard fit un excellent travail sur le développement de l'appareil génital par les esthers de la testostérone, mais dans lequel l'action sur la glande mammaire n'est pas spécialement étudiée.

Citons enfin les communications importantes faites à la Société Française de gynécologie par le Dr Turpault : que peut-on obtenir avec le propionate de testostérone sur les porteuses de seins douloureux ? (octobre 1937)

Un peu plus tard (novembre 1937) le Dr Bender à la même Société, publie ses « premiers essais du traitement des congestions mammaires douloureuses prémenstruelles par le propionate de testostérone ».

Leurs premiers résultats furent très encourageants. Enfin il faut citer la communication du Dr Douay en mai 1938 sur les applications du propionate de testostérone en gynécologie. C'est à la suite de cette dernière publication que nous avons entrepris la mise au point de ce modeste travail.

Depuis quelques années de nombreux auteurs se sont efforcés de rechercher le rôle qui appartient à la folliculine et à la lutéine dans la genèse des mastopathies. La relation existant entre les modifications physiologiques des ovaires et la fonction des glandes mammaires était admise par la plupart des auteurs depuis déjà longtemps ; cette relation est marquée en premier terme, par la congestion périodique des seins.

Cette congestion est un phénomène naturel, habituellement bien toléré et pour ainsi dire indolore. Dans certains cas par suite d'une activité anormale de la sécrétion interne de l'ovaire, les phénomènes congestifs augmentent au point de devenir une cause de gêne et de douleur. La congestion mammaire devient de ce fait, pathologique et justiciable de la thérapeutique : c'est la *mastopathie douloureuse*.

On peut encore élargir davantage le cadre nosologique des mastopathies en y associant les lésions chroniques de la glande mammaire, qui ne sont plus passagères et périodiques comme la congestion mammaire véritable, mais qui sont devenues permanentes par la constitution des lésions anatomiques durables à la fois de la partie glandulaire, soit acinis, soit canaux galactophores, ainsi que de la partie conjonctive, soit réaction scléreuse, ou fibreuse.

C'est ce que M. Desmarest et Mme Capitain expriment en ces termes « Sous une influence indiscutable mais encore imprécise, les modifications qui sont habituellement passagères, deviennent de véritables lésions du tissu conjonctif et du tissu épithélial ; et ainsi dans le cadre des mastopathies s'inscrivent toutes les modifications glandulaires qui vont de la simple congestion à la maladie kystique ».

Le traitement de ces lésions douloureuses et périodiques de la glande mammaire était presque exclusivement du domaine de la chirurgie. Actuellement le traitement de ces lésions a pris une nouvelle orientation.

En mai 1937, M. Desmarest et Mme Capitain firent connaître les résultats obtenus par eux, dans le traitement des mastopathies douloureuses prémenstruelles, avec l'acétate de testostérone.

Ces deux auteurs, dans leur premier article de la *Presse Médicale*, mai 1937, publient 17 observations, qui démontrent le bien-fondé du traitement et l'heureuse influence qu'il exerce sur les mastopathies.

En février 1938, ils reprennent la question, et apportent de nouvelles précisions sur l'emploi de la testostérone dans les mastopathies et font connaître en même temps les résultats obtenus dans les troubles de la ménopause.

A propos de la congestion mammaire prémenstruelle, ils disent « Nous sommes en droit de conclure que les injections de testostérone permettent d'obtenir, à coup sûr, la diminution et souvent la disparition des poussées congestives prémenstruelles, sans gêner la fonction menstruelle ».

Congestion mammaire à l'état physiologique.

La menstruation s'accompagne chaque mois, chez toutes les femmes, d'une façon plus ou moins manifeste, de poussées congestives au niveau des glandes mammaires. Cette congestion physiologique des seins s'atténue dès l'apparition des règles, pour disparaître entièrement à la fin des règles : 12 à 15 jours plus tard, elle se reproduit à la période suivante d'ovulation. A ce moment une quantité importante de folliculine passe dans la circulation sanguine, ce qui provoque une hyperfolliculinémie passagère, avant d'être éliminée par les urines. Si on trace une courbe de l'élimination urinaire de la folliculine, on trouve à ce moment une élévation de la courbe, puis le taux s'abaisse pour s'élever à nouveau dans les deux jours qui précèdent les règles. Il est facile de reconnaître que les poussées congestives mammaires se produisent au moment où l'élimination urinaire de la folliculine est plus forte ; il

y a donc deux périodes où peuvent se produire la congestion douloureuse des seins, une première période immédiatement après l'ovulation environ 12 jours avant les règles, et une deuxième période au moment de la poussée folliculinique prémenstruelle, soit un à deux jours avant les règles.

Le rôle de la folliculine paraît capital dans la congestion mammaire. Cette action a été établie par des expériences de laboratoire et par des faits cliniques (Cotte). Cette action a paru si précise que déjà depuis longtemps le *test des seins* a été considéré comme le signe le plus important de l'exagération de la sécrétion de folliculine (Sauphar).

A côté du rôle de la folliculine, il faut faire une place pour la lutéine. L'hormone du corps jaune, dénommé différemment par les auteurs : lutéine, progestérone, proluton, a une action congestivante sur la glande mammaire. D'après Turpault, on peut même distinguer sur la glande l'effet de la folliculine qui porte sur les canaux excréteurs, galactophores, et tissu péricanaliculaire ainsi que sur le mamelon et son aréole, et l'effet du corps jaune qui porte spécialement sur les acinis et tissu conjonctif péri-acineux.

Congestion mammaire à l'état pathologique.

Si le processus normal de la congestion mammaire prémenstruelle s'exagère et devient douloureux, il se produit une sorte d'état pathologique. Cette congestion mammaire douloureuse conserve son caractère passager; elle se produit uniquement dans la période prémenstruelle et disparaît après les règles, le sein reprend à ce moment ses caractères normaux, il redevient mou, sans nodosité, et sans douleur.

Si on veut analyser de plus près les causes hormonales de la congestion mammaire pathologique, on peut admettre qu'il y a une première variété qui dure pendant toute la période prémenstruelle, commençant 12 à 14 jours

avant les règles et se continuant sans arrêt jusqu'à la période menstruelle.

L'hyperactivité hormonale porte successivement sur la folliculine, puis sur la lutéine, enfin sur la folliculine. C'est la *mastopathie congestive par hyperactivité totale de l'appareil folliculaire*.

On doit reconnaître ensuite d'autres variétés plus courtes de congestion mammaire. 1° La première apparaît au moment de la poussée folliculinique de la période d'ovulation, soit 12 jours environ avant les règles. 2° Une autre variété est donnée par la congestion mammaire pré-menstruelle se produisant la veille ou l'avant-veille des règles ; elle est due à l'exagération de la folliculine qui précède l'apparition des règles. 3° Il y existerait encore une troisième variété sur laquelle Turpault insiste spécialement. D'après cet auteur « les malades souffrent 3 à 8 jours avant le début des règles : il s'agit en général d'un excès de corps jaune ou seulement d'une insuffisance de folliculine ».

Cette distinction a une grande importance au sujet de la thérapeutique et explique les insuccès du traitement.

Dans les deux premières variétés, la congestion mammaire serait due à la folliculine en excès, on comprend l'action d'une hormone contraire, soit corps jaune, soit testostérone.

Dans la troisième variété, la congestion mammaire serait due à un excès de sécrétion du corps jaune ; dans ces conditions le traitement par le corps jaune serait aggravant, le traitement par la testostérone aurait peu d'effet ; il faudrait au contraire donner des petites doses de folliculine (Turpault).

Les observations cliniques publiées par des auteurs divers nous permettent d'établir une comparaison entre les résultats obtenus par eux et ceux que nous avons pu avoir dans le traitement de nos malades.

Les cas les plus intéressants ont été publiés par Desmarest et Capitain et ce sont eux qui vont entretenir spécialement notre attention.

Notons que presque toutes les malades qu'ils ont traité, ont vu disparaître, dès les premières piqûres, les phénomènes congestifs et douloureux. En plus de l'action du traitement sur la congestion mammaire, qui est sensiblement améliorée, on constate l'heureuse influence de la testostérone sur les troubles d'excitation nerveuse que présentaient quelques malades. « L'acétate de testostérone modifie considérablement le psychisme des malades » (Desmarest).

Dans sa première observation, la plus importante, les troubles nerveux dus à un déséquilibre vago-sympatique, se produisant avant les règles au moment de la poussée congestive et douloureuse des seins, ont disparu sous l'effet de la testostérone. « En même temps cette femme accusait un état de mieux être tout à fait étonnant, elle retrouvait en grande partie son équilibre de santé ».

Notons que cette amélioration se produit dès la deuxième piqûre, qui vraisemblablement d'après les indications du texte devrait être de 10 mgs. d'acétate de testostérone, la dose par mois a été de 80 mgs. « Après la quatrième injection (au total 35 mgs), la masse adénomateuse avait diminuée d'un tiers. En outre l'état général était parfait et l'excitation nerveuse se trouve améliorée ».

Dans une autre observation de Desmarest, une femme de 34 ans qui présentait depuis 7 ans des poussées mammaires douloureuses consécutives à une mamite, un adénome se développa dans le sein gauche, en 1933, il fut enlevé chirurgicalement. Trois ans après l'opération, elle sent dans le sein droit une masse douloureuse. On la traite par la testostérone et à partir de la deuxième piqûre la masse avait complètement disparu (obs. n° 8, *Presse Médicale*, 20-5-38).

Dans un cas rapporté à la Société Française de Gynécologie par le Dr Audit de Bordeaux, les résultats obtenus ont été excellents. Après un traitement prolongé par extrait de corps jaune, diathermie mammaire, extraits mammaires per os, avec amélioration passagère, pendant

six mois, il a suffit d'une seule piqûre de propionate de testostérone, faite le 21 juillet 1937 en pleine poussée congestive prémenstruelle, pour que le soir même, les seins deviennent moins sensibles, le ventre moins gonflé et le lendemain « elle travaille avec beaucoup de facilité, son tempérament est devenu calme, elle est parfaitement heureuse ».

Comme nous venons de le voir, par ces observations, l'action de la testostérone sur la congestion mammaire et sur les troubles nerveux a été très efficace.

De notre côté nous publions ici, deux observations de malades qui ont présenté des phénomènes congestifs mammaires plus ou moins intenses, mais ces troubles du côté des seins étaient accessoires à côté des troubles nerveux beaucoup plus graves.

Chez toutes ces malades nous avons obtenu avec des doses de testostérone relativement faibles des résultats excellents.

Voici un bref commentaire de quelques-unes de ces observations, plus loin publiées en détail.

Obs. n° 1. — Mlle G. 24 ans. Congestion mammaire prémenstruelle débutant 14 jours avant les règles ; sein gauche avec des nodosités, dont une atteint le volume d'une grosse noisette, sensible à la pression. Améliorée après trois mois de traitement par la testostérone, et guérie trois mois plus tard, sans autre traitement.

Obs. n° 2. Mlle G. 28 ans. Gonflement douloureux des seins apparaissant 12 à 15 jours avant les règles. Ces troubles existent chez elle depuis quelques années, traitée depuis longtemps, par une médication variée, sans résultats. Amélioration rapide par la testostérone. Disparition complète des troubles depuis 4 mois.

THÉRAPEUTIQUE ET MODE D'EMPLOI DE LA TESTOSTÉRONE DANS LES MASTOPATHIES DOULOUREUSES

Les bases du traitement des mastopathies douloureuses prémenstruelle par les éthers de la testostérone, ont été posées en premier terme par le Dr Desmarest et Mme Capitain, qui comme nous l'avons dit déjà furent les premiers à utiliser l'hormone mâle dans le traitement de ces troubles.

Les indications données par eux, ont été suivies sans grande modification par les autres auteurs.

Voici comment ils ont posé les directions générales du traitement : Noter la période à laquelle se produisent les poussées douloureuses mammaires; soit au milieu du cycle au moment de l'ovulation; soit avant les règles.

Le traitement par la testostérone doit être commencé deux jours avant l'époque à laquelle débute la poussée douloureuse; il doit être arrêté deux jours avant le début des règles; ne pas faire ce traitement dans les 10 jours qui suivent les règles.

La dose initiale doit être de 5 mgs. en injection intramusculaire. Si cette première injection est suivie d'une amélioration des troubles, les piqûres suivantes seront de la même dose. Mais si aucune modification n'a été constatée, les injections suivantes seront de 10 mgs.

Les doses les plus fortes sont considérées comme inutiles et parfois elles peuvent être nuisibles au point de vue des règles; les petites doses répétées pendant quelque temps sont plus recommandables. Les piqûres seront faites au minimum tous les deux jours.

Ces piqûres seront faites dans la période intermenstruelle, par séries de 4 à 6 piqûres, selon l'intensité des troubles mammaires, le rythme des piqûres doit être calculé de façon à permettre d'arrêter le traitement deux jours avant les règles.

Dans les mois suivants, la posologie varie avec les ré-

sultats ; lorsque les poussées congestives et douloureuses ont cessé, la dose mensuelle de testostérone doit être diminuée et tendre à revenir à des doses de 5 mgs.

INDICATIONS DU PROPIONATE DE TESTOSTÉRONE DANS LES MASTOPATHIES

Le traitement des mastopathies douloureuses prémenstruelles par le propionate de testostérone comporte deux grandes indications.

1° La congestion mammaire qui apparaît au moment de la poussée folliculinique de la période d'ovulation, soit 12 jours environ avant les règles.

2° La congestion mammaire prémenstruelle se produisant la veille ou l'avant-veille des règles, due à l'exagération de la folliculine qui précède l'apparition des règles.

INDICATIONS DE LA TESTOSTÉRONE *dans les troubles de la castration et de la ménopause*

La castration chez la femme, quelle soit chirurgicale ou roentgénienne, comporte une série de troubles, variables dans leur apparition, leur intensité et leur fréquence.

Parmi ces troubles, les plus importants sont les suivants :

1° En première ligne, *les troubles vasomoteurs* et tout spécialement les *bouffées de chaleur* qui paraissent être les manifestations les plus constantes se produisant dans 80 % des opérées d'hystérectomie avec castration.

Les autres troubles circulatoires sont moins fréquents et moins caractéristiques ; ce sont les migraines, les vertiges, les bourdonnements d'oreilles, les palpitations, les troubles circulatoires des extrémités, fourmillement, sensation de froid, etc. Dans cette classe il faut faire entrer l'hypertension artérielle qui apparaît surtout chez les prédisposées, qui avant la ménopause avaient déjà une tension excessive.

2° *Les troubles du métabolisme* qui se traduit par une tendance à l'obésité.

3° *Les troubles nerveux* portant :

a) sur l'activité cérébrale, avec diminution des facultés psychiques et spécialement des troubles de la mémoire;

b) diminution de l'action physique avec besoin de sommeil;

c) troubles nerveux. Céphalée qui paraît être un signe très important, irritabilité nerveuse, psychasténie et neurasthénie.

4° *Troubles de la sphère génitale*, par diminution de l'activité génitale, frigidité, sécheresse de la vulve, troubles trophiques portant sur le vagin qui se rétrécit, les petites lèvres qui s'atrophient, et l'orifice vulvaire qui se rétracte. Ces troubles trophiques peuvent se compliquer d'infections, vulvo vaginite trophique. Le prurit vulvaire est souvent observé.

5° *Troubles de la sphère urinaire*, qui se traduit par des cystalgies et fausse cystite.

Parmi ces différents troubles, ceux qui paraissent avoir été améliorés par la testostérone sont spécialement les troubles nerveux, se manifestant surtout par l'asthénie physique et intellectuelle, et par l'état d'irritabilité, soit à type dépressif, soit à type d'excitation.

Les mêmes troubles apparaissent avec la ménopause naturelle, mais les malaises inhérents à l'âge critique sont ordinairement beaucoup plus atténués.

L'explication de ces troubles différents, malgré tous les efforts des physiologistes, reste très obscure.

On constate que ces troubles apparaissent après la suppression complète de la fonction ovarienne, et qu'ils disparaissent si l'ovaire reprend son activité, comme cela a été bien observé à la suite des autogreffes d'ovaire en chirurgie gynécologique.

Mais il y a cependant des cas où ces phénomènes ne se produisent pas, malgré la castration chirurgicale. Le rôle

du sympathique cervical supérieur paraît être évident sur la genèse des troubles vasomoteurs de la face produisant les bouffées de chaleur. Signalons à ce sujet les travaux de M. le Prof. Mocquot et du Dr Moricard qui donnent dans le *Bulletin de Gynécologie et Obstétrique*, décembre 1936, l'explication suivante.

« 1° La castration entraîne une modification de l'état du tissu antéhypophysaire.

2° L'ablation du ganglion cervical supérieur entraîne l'hyperneurocrinie. Hypophyso. Hypotalamique et modifie l'état antéhypophysaire (Roussy-Mosinger, Collin et Henequin).

3° L'excitation du ganglion cervical supérieur provoque la sécrétion antéhypophysaire, ce qui conditionne l'ovulation.

4° Chez la femelle castrée, l'injection de folliculine ramène un aspect normal du tissu antéhypophysaire.

5° L'injection d'acétate de testostérone chez la femelle castrée a sur l'antéhypophyse une action analogue à celle de la folliculine ».

Ces auteurs admettent que chez la femelle castrée la testostérone modifie le système ganglion cervical-antéhypophyse ; et qu'il est possible que l'action hormonal porte directement sur le ganglion cervical. L'apparition de tous les troubles de castration traduisent un déséquilibre entre le ganglion cervical et l'hypophyse antérieure.

Les recherches cliniques que nous avons faites avec le Dr Douay semblent montrer que les troubles de la castration ne sont pas dûs exclusivement à un manque de l'hormone principale de l'ovaire, c'est de la folliculine seule, mais que l'hormone mâle est utile pour rétablir l'équilibre en défaut.

C'est en 1937 que le Dr Douay, remarquant que certaines malades avec troubles de castration restaient réfractaires à la folliculine, qu'en augmentant les doses injectées, l'amélioration ne se produisait pas, mais que les troubles

nerveux augmentaient en intensité, commença le traitement associé folliculine - testostérone.

Nous avons remarqué au cours du traitement de nos malades que les résultats obtenus sont supérieurs à ceux qu'on obtient avec la folliculine seule, ce qui nous fait croire qu'il y a non seulement association des deux effets thérapeutiques mais qu'il existe dans cette association un renforcement de l'action de ces deux substances.

Comme on peut le voir dans les observations correspondant aux troubles de la castration que nous publions ici, la folliculine à elle seule n'a donné que des résultats incomplets, et ce n'est qu'après l'association de la testostérone que les malades ont retrouvé l'équilibre suffisant : disparition des bouffées de chaleur, de la céphalée, de l'insomnie et des brûlures vaginales. L'action du traitement sur les troubles nerveux a été dans tous les cas d'une efficacité incontestable.

En février 1938, le Dr Desmarest et Mme Capitain, ont fait connaître dans la Presse Médicale les résultats obtenus par eux dans le traitement des troubles de la castration et de la ménopause, par l'acétate de testostérone « Grâce à ce traitement, les malades retrouvent un équilibre physique qu'elles ne connaissaient plus depuis de longs mois et même de longues années ». Dans cette publication ils apportent 3 observations de femmes chez lesquelles le traitement a donné des résultats excellents. Deux de ces malades ont été traitées par la testostérone seule et une par la testostérone associée à la folliculine.

Ils emploient la testostérone seule dans la ménopause naturelle, mais ils reconnaissent l'avantage d'associer la folliculine à la testostérone dans la castration chirurgicale.

Les résultats cliniques obtenus par Mocquot et Moricard, Desmarest et Mme Capitain, nous permettent d'établir une comparaison avec les nôtres.

Les deux premiers auteurs publient 13 cas, les 8 premiers cas correspondent à des hystérectomisées qui présentent des troubles variés de castration ; les 5 restantes,

sont des hystérectomisées dont le tableau clinique est dominé par des troubles fonctionnels urinaires. Toutes les malades ont été traitées par l'acétate de testostérone et la folliculine non associées, mais alternées.

Malades du 1^o Groupe.

Observation n° 2. Hystérectomie subtotale par fibrome, bouffées de chaleur très fréquentes 20 par jour, insomnie, anxiété. Traitement : 10 mgs. de A. T. Amélioration des bouffées de chaleur. La deuxième piqure est mal supportée. Six mois plus tard traitement par la folliculine.

Obs. n° 4. Hystérectomie, quelque temps après, bouffées de chaleur, sueurs, dort mal. Amélioration momentanée par la folliculine. Disparition des troubles avec 2 piqures A. T. Six mois après réapparition des troubles. Cette fois la testostérone se montre moins efficace.

Obs. n° 5. Hystérectomie subtotale; atrophie castrale, bouffées de chaleur. De janvier à mai 1936, reçoit de 3 à 4 mgs. de benzoate de folliculine par mois; amélioration. A la fin du mois de mai, on commence un traitement par l'acétate de testostérone qui dure jusqu'au mois de septembre; on lui a fait au total 105 mgs. de testostérone. La malade se trouve plus améliorée par la testostérone que par la folliculine.

Obs. n° 8. Hystérectomie subtotale, troubles de castration, très intenses, atrophie vulvo-vaginale, rapports sexuels impossibles, on lui fait dans un mois 20 mgs. de benzoate de folliculine. Sans amélioration. Le mois suivant 15 mgs. d'acétate de testostérone. Deux mois plus tard, 30 mgs. d'acétate de testostérone; amélioration des bouffées de chaleur, pas d'effet vaginal. Le mois suivant reprise du traitement folliculinique.

Malades du 2^o groupe.

Les troubles de castration chez des malades sont dominés par les troubles urinaires. Chez toutes ces malades,

la testostérone a fait disparaître les troubles de la miction; cette action paraît particulière à la testostérone et n'a pas été observée avec cette précision dans la thérapeutique par la folliculine.

D'autre part le Dr Desmarest et Mme Capitain, publient 3 observations de malades traitées par la testostérone. Dans une de ces malades ils ont associé la folliculine à la testostérone.

Obs. n° 1. Artiste dramatique, 53 ans. Pas de règles depuis trois mois. Malaises intenses, bouffées de chaleur, transpirations, modification du caractère. Après le traitement par la testostérone, les bouffées de chaleur et la transpiration disparaissent, elle retrouve l'équilibre de son caractère et peut reprendre sa profession.

Obs. n° 3. Hystérectomie totale il y a 14 ans. Depuis cette date, elle n'a jamais retrouvé son équilibre, malgré tous les traitements opothérapiques ovariens et hypophyso-ovariens. Nuit et jour depuis 14 ans les bouffées de chaleur se produisent. On fait un traitement par la testostérone associée à la folliculine. « Ce traitement transforme la malade, fait disparaître à peu près complètement les bouffées de chaleur, lui enlève la sensation de fatigue qui l'annihilait et elle peut pour la première fois fournir un effort dont elle n'était pas capable depuis 14 ans ».

Nous apportons 5 observations, dont 3 correspondent à des troubles post-castraux et 2 à des troubles de la ménopause, nous ferons un bref commentaire, puisque plus loin elles sont publiées en détail.

Chez toutes ces malades, la folliculine a été associée à la testostérone, le résultat obtenu a été bon.

Obs. n° 3. Mme P., 33 ans. Troubles de castration chirurgicale; d'abord améliorés par la folliculine, puis aggravés par la folliculine. On associe la folliculine à la testostérone; disparition complète des troubles : brûlures vaginales, douleurs aux rapports et troubles nerveux, seulement quelques rares bouffées de chaleur persistent. Le bon résultat se maintient depuis 7 mois.

Obs. n° 4. Mme B. 37 ans. Troubles de castration améliorés par la folliculine, puis ce traitement reste sans effet, les malaises persistent. On fait le traitement associé, folliculine-testostérone. Disparition des troubles : bouffées de chaleur, céphalée, vertiges, insomnie, pendant 3 mois. Les troubles réapparaissent, on fait une piqûre de folliculine, sans résultat. On fait à nouveau le traitement associé et les troubles disparaissent.

Obs. n° 5. Mme B. Troubles de la ménopause traités pendant un an par la folliculine avec résultat incomplet, depuis ce traitement elle a moins de bouffées de chaleur, mais très nerveuse, céphalée, neurasthénie. On fait 5 mgs. de testostérone; résultat excellent. 15 jours après tous les troubles se reproduisent. On fait une piqûre de folliculine associé à la testostérone et l'amélioration se reproduit rapidement.

Voici comment nous avons conduit le traitement chez ces malades, chez les femmes présentant des troubles de la castration et qui n'ont subi aucun traitement antérieur par la folliculine, on fait : d'abord une piqûre de Benzo-gynoestryl à 5 grs., suivie d'une série de 4 piqûres de propionate de testostérone. (1 piqûre tous les deux jours).

Le mois suivant on refait le même traitement.

On continue le traitement les mois suivants en faisant des doses progressivement descendantes, jusqu'à arriver à la dose d'entretien : 1 mg. de folliculine associé à 5 mgs. de propionate de testostérone (par mois), on peut mélanger les deux ampoules dans la même seringue, ce qui simplifie le traitement.

Si les malades ont subi un traitement folliculinique, sans résultat, présentant à la suite de ce traitement, quelques fois poussé trop loin, une aggravation des troubles nerveux, on fait la testostérone seule, par doses de 5 mgs., et quand ces troubles ont disparu et que la malade retrouve son équilibre, on fait à ce moment le traitement associé, comme nous l'avons expliqué pour le premier cas.

CONCLUSIONS

Les observations cliniques nous conduisent aux conclusions suivantes :

1° Le propionate de testostérone associé à la folliculine exerce une action supérieure sur les troubles de la castration et de la ménopause, que celle de la folliculine ou de la testostérone employées séparément.

2° L'action de la testostérone sur les troubles nerveux et les troubles psychiques a été presque constante, et c'est sur ces troubles que le traitement exerce une influence vraiment efficace.

3° Les bons résultats obtenus avec l'association folliculine-testostérone se sont parfois maintenus pendant longtemps après cessation du traitement.

HYPERFOLLICULINIE

Dans ce chapitre, il faut grouper toute une série de troubles menstruels dont la cause première paraît être un trouble fonctionnel de l'appareil folliculaire de l'ovaire, produisant une sécrétion excessive de folliculine.

Il faut reconnaître que ce chapitre de pathologie gynécologique est encore mal connu.

Nous avons souvent entendu le Dr Douay dans son enseignement à l'hôpital St-Louis attacher au *syndrome d'hyperfolliculinie* une grande importance pour expliquer des troubles divers et pour appliquer à ces troubles une thérapeutique hormonale, particulière. Les résultats obtenus apparaissent justifier pleinement son point de vue.

Nous voudrions dans ce travail essayer d'exposer ces différentes manifestations cliniques de l'hyperfolliculinie.

Dans un article récent (1), G. Varangot, après avoir étudié cette question dans une thèse très importante sur les tumeurs de la granulosa, essaie de préciser le syndrome d'hyperfolliculisme en partant de ses bases anatomo-cliniques. Du point de vue expérimental, de nombreux expérimentateurs ont pu, chez l'animal, par des injections croissantes de folliculine, produire toute une série de modifications sur les organes particulièrement sensibles à l'action de cette hormone : puberté précoce chez l'animal impubère, hyperplasie de l'endomètre chez l'animal pubère, développement myomateux de l'utérus, hyperplasie

(1) Le syndrome d'hyperfolliculinisme. Presse Médicale, 30 juillet 1938.

mammaire, portant spécialement sur les galactophores donnant à la glande mammaire un aspect de maladie kystique du sein, développement au niveau de l'hypophyse, lésions comparables, aux adénomes basophiles hypophysaires, enfin troubles plus graves de la multiplication cellulaire; il y aurait tendance au développement d'adénocarcinome comme l'a indiqué Lacassagne.

Chez la femme castrée avec conservation de l'utérus, certains expérimentateurs, en particulier Kautmann, ont pu réaliser avec des doses considérables de folliculine le développement de la muqueuse utérine au point de lui donner l'image typique de l'hyperplasie glandulo-kystique. Rappelons également les recherches de Cotte sur les modifications histologiques de l'épithélium vaginal qui, atrophié et ayant perdu la totalité de son glycogène chez la femme castrée, reprend sous l'influence de la folliculine son état histologique normal et sa teneur habituelle en grains de glycogène, mis en évidence par la coloration brune du lugol.

Pour Varangot, le meilleur moyen pour faire la preuve d'un état hyperfolliculinique est l'examen biopsique de l'endometre, c'est ce que Moricard a appelé l'exploration cyto-hormonale de l'endometre. Avec la petite canule à aspiration de Novak, il est possible de prélever un petit fragment de muqueuse endo-utérine, sans hémorragie et sans douleur.

Nous avons vu souvent utiliser la petite curette à biopsie de Douay, qui permet également ce prélèvement après passage de quelques bougies dilatatrices au 1/3 de millimètre.

Les résultats de ces biopsies sont intéressantes, mais pas toujours faciles à interpréter, car l'aspect histologique de la métrite hyperplasique n'est pas particulier à cette lésion, ce n'est que l'aspect de la muqueuse prémenstruelle normale, un peu exagéré dans le développement des glandes et leur aspect kystique en fromage de gruyère. Pour Douay, cet aspect n'est caractéristique que si le prélève-

ment a été fait loin de la phase prémenstruelle; or, chez ces femmes souvent mal réglées, avec hémorragies, il est souvent difficile de préciser la date des règles, de sorte que ce test d'hyperfolliculinie donné par l'examen histologique de l'endomètre n'est pas toujours facile à réaliser d'une façon démonstrative.

Il y a encore un autre moyen de rechercher l'hyperfolliculinie, c'est le dosage de l'hormone dans le sang et dans les urines.

Le dosage biologique de folliculine, qui met en évidence chez un animal préalablement étalonné, la dose de sérum sanguin ou d'urine capable de produire le seuil de la réaction, est en théorie une méthode sur laquelle on ne peut faire de critique; mais il n'en est pas de même en pratique, car cette réaction qui nécessite un laboratoire spécial avec des animaux étudiés et surveillés, un personnel très entraîné, tout ceci nécessite des dépenses qu'on ne peut demander en clientèle pour préciser un diagnostic.

Il faudrait d'ailleurs faire en plus du dosage de la folliculine, le dosage de la lutéine ou progestérone. Or ce dosage biologique n'est pas encore bien établi, car les tests de l'action lutéinique ne sont pas encore précisés.

Reste encore quelques méthodes de recherches et de dosages, comme la méthode interférométrique de Hirsch qui a eu sa période de vogue mais dont on n'entend plus parler.

Actuellement, la méthode de Dausset et Ferrier, basée sur les modifications du temps de réduction de l'oxyhémoglobine, sous l'influence de l'excitation diathermique des glandes hormonales, permettrait de reconnaître facilement si ces glandes ont une sécrétion augmentée ou diminuée.

Cette méthode a actuellement une certaine vogue. L'avis de M. Douay est qu'il faut être très réservé sur les résultats obtenus par ce moyen.

IMPORTANCE DES SIGNES CLINIQUES PERMETTANT DE METTRE
EN ÉVIDENCE UN SYNDROME D'HYPERFOLLICULINIE.

L'observation clinique des malades permet de fournir des indications suffisantes pour penser à l'hyperfolliculinie et d'établir un traitement hormonal.

Quels sont ces signes ?

1° *Le test de seins.* — A l'état normal la sécrétion de la folliculine par l'appareil folliculaire de l'ovaire présente deux maxima, l'un environ 14 jours avant les règles, au moment de la rupture du follicule; l'autre immédiatement avant les règles.

Sous l'influence de la folliculine, les seins gonflent, durcissent et deviennent sensibles à la pression. Ces modifications sont peu appréciables à l'état d'équilibre endocrinien; la plupart des femmes n'y attachent aucune importance.

Lorsque ce gonflement devient gênant et manifeste, on doit penser à l'hyperfolliculinie. Dans les cas typiques, la congestion mammaire commence 12 à 14 jours avant les règles et persiste jusqu'aux règles avec recrudescence la veille des règles.

Suivant l'opinion de Turpault, opinion confirmée par Bender (1) la folliculine ne serait pas la seule hormone capable d'agir sur la glande mammaire; il faut y adjoindre la progestérone ou lutéine. Pour ces auteurs, lorsque le gonflement des seins se produit de 3 à 8 jours avant les règles, il s'agit d'hyperactivité du corps jaune, ce qui explique l'échec du traitement par la testostérone dans ces cas, lesquels sont justiciables de la folliculine.

Nos observations recueillies ne nous permettent pas d'avoir une opinion à ce sujet. La seule opinion que nous pouvons avoir de l'étude de ces observations est que le test de seins est signe de l'activité anormale et excessive de

(1) Communication à la Société Française de Gynécologie du 15-10-37.

l'appareil folliculaire portant en premier lieu sur la sécrétion lutéinique, qui paraît non pas s'opposer à l'action de la folliculine, mais la compléter en continuant son action sur les organes récepteurs, endomètre et glande mammaire en particulier. Ces idées sont celles de M. Donay et nous les pensons conformes à l'observation des faits.

Il faut penser aussi que la dose hormonale agissante n'est pas tout dans l'apparition de ces troubles, il y a aussi la susceptibilité de réaction des organes réceptifs : cette idée, émise par le D. Moricard, est actuellement admise par la plupart.

Le gonflement de l'abdomen et les phénomènes de congestion pelvienne.

Ce signe se produit habituellement après le début de la congestion mammaire, c'est à la fois une sensation subjective, la malade ressent une sorte de gonflement dans la partie sous-ombilicale de l'abdomen; c'est aussi une sensation objective, car parfois elle est obligée de desserrer ses vêtements (obs. 2).

Lorsqu'on fait un examen gynécologique quelques jours avant les règles, on perçoit cette tension de l'abdomen qui gêne la palpation. Il y a aussi une sensibilité diffuse de la cavité pelvienne et spécialement des ovaires qui sont gros et sensibles. L'ensemble constituait ce que les anciens gynécologues appelaient la congestion pelvienne prémenstruelle.

Dans l'hyperfolliculinie, ces troubles prennent parfois une grande importance.

L'activité sécrétoire des glandes utérines et spécialement des glandes cervicales.

Au moment de l'ovulation, MM. Devraigne et Séguy ont montré l'apparition dans le canal cervical d'un mucus clair, transparent, filant.

Cette sécrétion qui, pour ces auteurs, jouerait un rôle

important dans la fécondation, par suite d'un chimiotactisme positif à l'égard des spermatozoïdes, existe d'une façon certaine et le Dr. Douay qui fait en général l'insufflation tubaire à ce moment du cycle menstruel, nous a souvent montré la présence de ces glaires distendant la cavité cervicale.

Cette sécrétion glaireuse se continue jusqu'aux règles, prenant immédiatement avant les règles une plus grande abondance, en même temps qu'elles deviennent plus visqueuses et plus épaisses.

En cas d'hyperfolliculinie, cette activité des glandes utérines devient beaucoup plus considérable, ce qui augmente l'importance des pertes blanches prémenstruelles; de plus l'aspect du col se trouve modifié par suite de l'hyperplasie de la muqueuse cervicale; le col est rouge, avec aspect granité, et l'orifice présente un bord crénelé. Cet aspect est au maximum dans la métrite adénomateuse hyperplasique. L'aspect hyperplasique prémenstruel, signe d'hyperfolliculinie, est devenu permanent créant cette variété de métrite du col type hyperplasique adénomatoïde (Douay).

Les troubles nerveux, excitation, irritabilité, émotivité, tachycardie avec palpitations, etc.

Les troubles nerveux à l'état physiologique sont à peine marqués; on peut cependant reconnaître qu'immédiatement avant les règles, et parfois aussi au moment de l'ovulation, il existe un changement dans l'équilibre nerveux de la femme avec augmentation de la sensibilité.

Dans l'hyperfolliculinie, ces troubles prennent une très grande importance, soit vers le type d'excitation, parfois génésiques, plus souvent par augmentation de l'émotivité, de l'irritabilité, soit vers le type dépressif avec neurasthénie. Ce sont ces manifestations qui troublent le plus la malade et son entourage. C'est sur elles que nous avons obtenu le plus d'effet par la testostérone. Ces troubles nerveux étaient habituellement combattus par la valériane, la belladone, les bromures, les opiacés même.

La testostérone a permis très rapidement d'équilibrer l'état nerveux complètement bouleversé dans certaines observations (obs. n° 10 qui a été signalée dans la communication du Dr Douay à la Société Française de gynécologie, mars 1938).

Ces faits d'amélioration rapide de l'équilibre nerveux sous l'influence de la testostérone ont d'ailleurs été observés par les différents auteurs qui ont utilisé la testostérone, soit dans les mastopathies (Desmarest et Mme Capitain) soit dans les dysménorrhées (Mocquot et Moricard).

Troubles des règles.

Ces troubles sont très variables, soit du type hyperménorrhéique (obs. n° 11) soit du type hypoménorrhéique (obs. n° 19) quelques fois même il peut se produire une aménorrhée par hyperfolliculinie (aménorrhée hyperhormonale de Zondek).

Cliniquement on observe des cas où les règles sont difficiles à venir; retardées, traînantes au début, douloureuses. Puis lorsque le flux menstruel est bien établi, les douleurs disparaissent et la malade est soulagée. On pense souvent à une gêne mécanique soit par sténose, soit par antéflexion utérine, mais l'examen gynécologique avec hystéromètre montre qu'il n'y a pas d'obstacle, mais seulement une hypersensibilité endo-utérine (obs. n° 20).

Dans d'autres cas on observe les signes de la métropathie hémorragique d'origine ovarienne (obs. n° 14) (R. Schröder), règles abondantes, prolongées, récidivantes, puis devenant permanentes, créant ces états de métrorragies graves.

Syndrome d'hyperfolliculinie provoqué.

A côté du syndrome créé spontanément par troubles de l'activité fonctionnelle de l'appareil folliculaire, il existe un syndrome provoqué par traitement intempestif, soit

trop fort, soit trop prolongé par les injections thérapeutiques de folliculine.

Parfois il s'agit d'insuffisance des règles par hyperfolliculinie : le médecin pense à une insuffisance ovarienne et commence quelques piqûres de folliculine. Insuccès complet du traitement et aggravation des symptômes. (obs. n° 2).

Parfois il s'agit d'insuffisance des règles par fonction hormonale insuffisante. Les injections de folliculine ont d'abord un effet salulaire mais pas complet. Pour obtenir mieux, on force la dose de folliculine et, après un traitement de plus en plus intensif, on voit apparaître des troubles d'hyperfolliculinie (obs. n° 13).

Dans ces cas, étant donné que l'organisme est déjà imprégné par les piqûres de folliculine, il suffit de faire immédiatement une dose suffisante de testostérone pour rétablir l'équilibre compromis. Plus tard on reprendra le traitement par la folliculine associée à la testostérone.

APPLICATIONS DE LA TESTOSTÉRONE DANS QUELQUES CAS
PARTICULIERS DE MANIFESTATIONS MONO-SYMPMATIQUES
DE L'HYPERFOLLICULINIE.

Le syndrome de l'hyperfolliculinie est rarement complet. Ici joue probablement la réceptivité à la folliculine de l'organe atteint ; quoiqu'il en soit, un seul symptôme apparait, pour faire le diagnostic étiologique, il faut rechercher avec soin les autres signes plus ou moins cachés du syndrome.

APPLICATIONS DE LA TESTOSTÉRONE DANS LES CAS D'ASSOCIATION
DE L'HYPERFOLLICULINIE AVEC UNE AUTRE AFFECTION.

1° *Dysménorrhée par ovarite sclérokystique.* — L'observation (n° 20) en est un exemple très frappant. Il s'agit de dysménorrhée progressive depuis six ans, le Dr. Douay

fait le diagnostic d'ovarite scléro-kystique avec hypersensibilité sympathique de la cavité utérine. Il pratique une résection subtotale des deux ovaires et une section de nerf présacré. Après une règle sans douleurs, les troubles nerveux et les douleurs se reproduisent avec les deuxièmes règles. Que faire ? L'association folliculine testostérone rétablit immédiatement l'équilibre nerveux, et les règles suivantes sont relativement bonnes.

2° *Dysménorrhée par rétroversion*. (obs. n° 21). — Les signes d'hyperfolliculinie existent, mais on constate également une rétroversion. L'action de la testostérone ne se produit pas tant que la réduction n'est pas complètement obtenue.

3° *Métrite cervicale hyperplasique*, avec troubles nerveux délirants par hyperfolliculinie. (obs. n° 10).

Dans cette observation, la testostérone amène une amélioration immédiate et remarquable des phénomènes nerveux, mais la métrite cervicale persiste après le traitement. La guérison définitive n'est obtenue qu'après une diathermo-coagulation des lésions cervicales.

APPLICATION DE LA TESTOSTÉRONE ASSOCIÉE A LA FOLLICULINE

La principale indication du traitement est donnée par les troubles de la ménopause insuffisamment influencés par le traitement par la folliculine. Nous en avons parlé dans le chapitre des troubles de castration.

L'association folliculine testostérone nous a encore rendu des services dans le cas d'insuffisance de la fonction folliculaire avec règles faibles, retardées. Dans ces cas on trouve surtout des signes d'insuffisance, céphalée, tendance au sommeil, asthénie, adiposité.

L'observation n° 18 en est un exemple. La folliculine est d'abord prescrite, mais le résultat n'est pas bon et les signes d'irritabilité nerveuse s'exagèrent, l'insomnie apparaît. Associer par mois une dose de 5 mgs. de benzogynoes-

tryl à 10 mgs. de stérandryl et l'équilibre endocrinien est obtenu.

Dans certains cas, comme dans l'observation n° 19, on se rend compte qu'une petite dose de folliculine favorise l'effet du traitement par la testostérone; par mois 1 mg. de benzogynœstryl associé à 20 mgs. de stérandryl et la guérison est obtenue.

DISCUSSION SUR LES RÉSULTATS OBTENUS ET LES DIFFICULTÉS DU TRAITEMENT (LA DOSE ET LE MOMENT DE L'INJECTION)

Pour juger avec équité les résultats obtenus, il est bon de se rappeler que les troubles par déséquilibre hormonal sont par principe passagers et transitoires. L'appareil folliculaire de l'ovaire, jusqu'alors bien équilibré, ne fonctionne plus d'une façon satisfaisante, souvent pour une cause difficile à apprécier. (Parler d'un trouble de l'hypophyse, c'est rejeter plus loin le problème).

Mais il faut reconnaître que l'équilibre naturel a tendance à se rétablir spontanément; ce qu'il faut éviter, c'est par une thérapeutique inconsidérée d'aggraver le déséquilibre.

Les résultats très intéressants obtenus le plus souvent immédiatement par la testostérone, ont parfois produit des résultats durables; ceci prouve que le déséquilibre endocrinien n'est que passager et que l'apport d'hormone mâle a facilité le travail naturel de l'organisme vers son rétablissement d'équilibre endocrinien.

En principe il faut commencer par des doses faibles, qui pourront paraître insignifiantes. Le seul critère est l'effet salulaire obtenu et l'impression de guérison manifesté par les malades.

Lorsqu'il y a syndrome d'hyperfolliculinie, la première piqure sera de 5 mgs, suivie, si cette dose est bien tolérée, d'une série de piqures de 10 mgs., pour faire en 15 jours 25 à 45 mgs. de testostérone. Nous avons employé sans

observer de différence nette, le propionate ou l'acétate. Lorsqu'il y a signes d'hypofolliculinie, la dose mensuelle sera d'une piqûre de 5 mgs. de benzoate de folliculine, suivie, deux jours plus tard, d'une piqûre de 10 mgs. de propionate de testostérone.

Lorsque cette dose paraît suffisante pour rétablir l'équilibre, on pourra, le mois suivant, faire dans la même seringue les 2 ampoules, ce qui simplifie le traitement.

Si la dose n'est pas suffisante, on répétera la piqûre de testostérone chaque 2 jours jusqu'à effet obtenu. En principe la dose de testostérone sera environ 4 fois plus forte que la dose de folliculine employée. Le plus souvent les règles suivantes sont avancées d'un ou deux jours, et arrivent d'emblée avec abondance et sans douleur. Si les règles tardent à venir, il nous paraît recommandable de refaire une piqûre de 1 mg. de benzoate de folliculine, pour obtenir le déclenchement des règles.

OBSERVATIONS

MASTOPATHIES DOULOUREUSES

Observations dues à l'obligeance de M. le Dr Douay.

OBSERVATION N° 1. — *Masthopathie douloureuse préménstruelle, débutant 14 jours avant les règles, améliorée après 3 mois de traitement par testostérone, et guérie 3 mois plus tard sans autre traitement.*

Mme G., 24 ans.

Pas d'enfant, fausse couche provoquée le 15 mars 1937. Soignée pour métrite post abortum en mai et juin 1937. Puis en septembre pour rétroversion, très améliorée par traitement médical. A partir de janvier 1938, douleur bilatérale des seins, surtout à gauche et spécialement 15 jours avant les règles.

Examinée le 21 février 1938. — Quelques jours après les règles. Les seins qui étaient gonflés avant les règles sont maintenant mous, mais on sent dans la partie supérieure et externe du sein gauche plusieurs nodosités dont une atteint le volume d'une grosse noisette, sensible à la pression; elle donne l'impression d'un kyste très tendu. L'utérus est en bonne position, le col présente une muqueuse hyperplasiée avec quelques pertes blanches glaireuses. La malade se plaint de fatigue et d'énervement. On lui conseille d'attendre une huitaine de jours et si les seins se congestionnent à nouveau de faire un traitement par le Stérandryl.

C'est en effet ce qui se produit et la malade fait successivement chaque 2 jours, une piqûre de propionate de testostérone, 4 ampoules, au total 40 mgs. Le traitement est fait le

mois suivant en avril, 12 jours avant les règles, 3 piqûres ; en mai, 2 piqûres.

Jusqu'ici, le résultat reste très peu marqué, toutefois, la malade achète une troisième boîte de Stérandryl et fait, en juin, 4 piqûres comme la première fois. Cette fois, le résultat est obtenu, les règles viennent très facilement sans avoir été précédée de cette période de gonflement douloureux des seins.

En juillet, sans aucun traitement, l'amélioration se maintient ainsi que les mois suivants.

Nous la revoyons à Paris, le 31 octobre 1938. Elle ne souffre plus des seins et la palpation montre la disparition des nodosités constatées il y a 6 mois. Les seins sont mous et faciles à palper ; avec beaucoup d'attention, on retrouve au niveau du quadrant supéro-externe du sein gauche, des petits grains de plomb, seuls témoins des grosses nodosités perçues précédemment.

Observation personnelle.

OBSERVATION N° 2. — *Signes d'hyperfolliculinie prémenstruels avec mastopathie douloureuse. Amélioration rapide par la testostérone.*

Mlle G., 28 ans.

Cette malade vient nous trouver, parce qu'elle souffre des seins et dans le bas-ventre quelques jours avant les règles.

Réglée à 12 ans, déjà ses premières règles avaient été légèrement douloureuses ; mais, par la suite, elles sont devenues beaucoup plus douloureuses et moins abondantes. Les règles présentent habituellement un retard de 8 à 10 jours.

Depuis quelques années, cette jeune femme souffre d'un gonflement douloureux des seins qui apparaît 12 à 15 jours avant l'arrivée des règles et qui disparaît le premier jour que celles-ci arrivent.

Pendant quelques mois, elle a suivi un traitement par la Thyrovarine ; avec cette médication, elle n'a eu aucune amélioration, mais elle a maigrit un peu. On lui a indiqué ensuite de l'extrait d'ovaire, du crinex, et dernièrement, on faisait des piqûres de benzo-gynoestryl à 1 mgr. et même à 5 mgr.

Toute cette médication n'a pas apporté de changement dans son état. Les règles sont restées douloureuses et peu abondantes, mais elle a remarqué qu'après les piqûres de benzo-gynoestryl, la congestion mammaire était plus intense et plus douloureuse que jamais, et que le ventre avait gonflé et était un peu sensible.

Actuellement, ses règles sont douloureuses, très peu abondantes, 2 jours au maximum et toujours avec un peu de retard. Au moment de ses règles, elle souffre dans le bas-ventre et dans la région lombaire.

A eu ses dernières règles le 22 juin.

Examen (7 juillet). — Femme de taille au-dessous de la moyenne, embonpoint de l'abdomen et du bassin. Poids : 72 kilos.

A la date où nous voyons cette malade, elle se trouve 15 jours avant la date probable de l'arrivée des règles : les seins ne sont pas encore gonflés, mais un peu sensibles à la palpation, la glande mammaire du côté droit est un peu grosse et un peu plus sensible que celle du côté gauche.

Elle dit que lorsque la date des règles approche, les seins deviennent douloureux et de plus en plus volumineux, ce qui l'oblige à élargir ses vêtements qui, à ce moment, deviennent trop étroits ; à cette époque, elle devient très irritable, mélancolique et pleure facilement.

Très frileuse, elle est obligée de se couvrir suffisamment, même en été, ayant besoin quelques fois de recourir aux bouillottes pour se réchauffer.

Comme elle est à 15 jours des règles, on commence tout de suite le traitement par le propionate de testostérone (Stérandryl).

Traitement. — Une piqûre de 5 mgrs, tous les deux jours. Les piqûres ont été faites le 9, 11, 15, 18 juillet. Elle a donc eu en tout 25 mgrs de testostérone.

Le 22 juillet, un mois après les règles précédentes, les règles ne sont pas encore venues, mais la malade nous dit être réglée habituellement tous les 40 jours et ceci ne peut être considéré comme un retard des règles. N'a pas souffert des seins, ni du ventre, moins nerveuse et surtout moins frileuse.

Le 2 août, les règles sont venues sans douleur, elles ont durées deux jours.

Elle est très satisfaite des résultats obtenus. Nous avons recommandé de recommencer le traitement le mois suivant.

Revue le mois d'août. A eu 4 piqûres de propionate de testostérone (Stérandryl). Actuellement en très bon état : disparition complète des troubles congestifs et nerveux. Elle n'est plus incommodée par la constante frilosité dont elle se plaignait depuis très longtemps.

A eu ses règles le 6 septembre, un peu plus tôt qu'elle ne les attendait, sans douleur, toujours peu abondantes.

Le 25 septembre, l'amélioration qui s'est produite depuis le commencement du traitement persiste. Nous arrêtons les piqûres et espérons que notre malade restera en bonne santé.

TROUBLES DE MÉNOPAUSE

Observation due à l'obligeance de Madame le Dr STUHL.

OBSERVATION N° 3. — *Troubles de castration chirurgicale* —

D'abord améliorée par la folliculine, puis échec de la folliculine — Très améliorés par la testostérone.

Mme P., 33 ans.

A subi en mai 1936, une hystérectomie subtotale, pour salpingite double. Avec castration.

Premier examen, 6 juillet 1936. — Deux mois après l'opération. Bouffées de chaleur surtout la nuit, brûlures dans le vagin, avec douleurs au moment des rapports sexuels, prurit vulvaire. Quelques pertes blanches. A l'examen local, vagin rouge et douloureux.

Diagnostic : Troubles de castration et vaginite.

Traitement : Pansement vaginal et injections.

Revue en octobre 1936. — La malade est très nerveuse, inquiète, et bien souvent elle est en proie à des crises d'anxiété avec angoisse.

Les bouffées sont de plus en plus fréquentes et le toucher vaginal est toujours douloureux.

En présence de ces troubles de castration, on commence un traitement folliculinique. On lui fait deux injections de benzo-gynoestryl, 2 ampoules de 1 mgr. en une seule fois, à 8 jours d'intervalle.

Le 6 novembre, le vagin est moins douloureux ; elle n'a plus l'impression des brûlures, mais elle a moins de bouffées de chaleur. On continue le traitement par 3 injections de Benzo-gynestryl à 2 mgrs.

Revue en février 1937. — Pendant deux mois, elle a été très bien, mais depuis 15 jours, les troubles sont réapparus : bouffées de chaleur, nervosité, dort très mal. On lui fait deux injections de Benzo-gynoestryl à 2 mgrs à 8 jours d'intervalle.

Revue en novembre 1937. — Elle a été très bien pendant six mois, mais, depuis deux mois, elle a eue à nouveau : bouffées de chaleur, prurit vulvaire, brûlures vaginales, amaigrissement.

D'autre part, les troubles nerveux sont beaucoup plus intenses. On refait encore 2 injections de Benzo-gynoestryl à 2 mgrs, avec le même intervalle que les antérieures ; le traitement a été suivi pendant les mois de novembre et décembre.

Janvier 1938. — Cette fois le traitement folliculinique n'a pas apporté à la malade l'amélioration prévue, au contraire, on constate l'aggravation de la nervosité et des brûlures vaginales. L'insomnie est plus tenace que jamais.

En présence de l'aggravation intense produite par le Benzo-gynoestryl qui, auparavant, avait donné des résultats satisfaisants, on essaie le propionate de testostérone (Stérandryl). Une injection de 5 mgrs tous les deux jours (4 injections).

Un mois plus tard, l'amélioration est considérable. Les brûlures vaginales ont disparu complètement les troubles nerveux sont presque absents et l'insomnie a fait place au sommeil tranquille. On renouvelle le traitement : en faisant successivement 2 mgrs de Benzo-gynoestryl, et 4 injections de Stérandryl à 48 heures d'intervalle (soit 20 mgrs).

Revue en avril 1938. — L'amélioration persiste. Les bouffées de chaleur sont beaucoup moins fréquentes, les rapports sexuels ne sont plus douloureux. L'état nerveux est très amélioré.

Examen. — Bon état local, le toucher vaginal est facile, sans douleur. Pas d'atrophie vaginal.

Deux mois plus tard, au mois de juin, la malade ne présente que quelques rares bouffées de chaleur : les troubles nerveux ont complètement disparu, mais elle a maigrit de deux kilos en deux mois.

On refait une nouvelle série de 4 injections de Stérandryl à 5 mgrs, sans folliculine.

A la fin du mois de juin, elle se trouve en bon état, ne maigrit plus.

12 septembre 1938. — Elle est en très bon état et ne présente aucun trouble nerveux, ni local. Tous les troubles post-castrales ont disparu, excepté les bouffées de chaleur, elle en a encore une ou deux par jour. Elle a repris 2 kilos.

Cette malade qui présentait un syndrome de castration assez intense, amélioré et puis aggravé par le Benzo-gynoestryl a été nettement amélioré par le propionate de testostérone. Elle en a eu en tout 60 mgrs.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 4. — *Troubles de castration chirurgicale — Améliorée par la folliculine, puis échec de la folliculine — Très améliorées par l'association folliculine testostérone.*

Mme B., 37 ans.

Pas d'enfant. Première opération en 1928. Hystérectomie fundique avec conservation partielle de l'ovaire gauche, drainage à la Mikuliz. Deuxième opération en 1932 : Endométrrome de la paroi et kyste de l'ovaire gauche, ablation du kyste en gardant un fragment d'ovaire.

Examen (juin 1934). — 1° Récidive de l'endométrrome qui a envahi l'espace suspubien, gonflement douloureux à chaque menstruation ; 2° Récidive du kyste de l'ovaire gros comme deux poings adhérents.

Opération le 25 juin 1934. — Résection de la cicatrice et de la récidive de l'endométrrome, ablation de l'annexe gauche kystique. L'utérus très petit est laissé en place.

Actuellement, septembre 1938, guérison de l'endométrrome,

cicatrice abdominale assouplie et sans récédive, guérison du kyste récédivé abdominal.

La malade a présenté des troubles de castration qui ont nécessité une surveillance prolongée. Les traitements endocriniens ont d'abord été donnés avec parcimonie pour éviter une nouvelle récédive de l'endométrionie.

A mesure que la guérison de l'endométrionie devenait plus certaine, on a pu augmenter les doses de folliculine. C'est ainsi qu'en mai, juin, juillet 1935, elle a prit deux fois 30 gouttes de Gynoestryl par jour pendant 10 jours. Les bouffées de chaleur disparaissent et elle a des petites règles fin juillet.

Cette réactivation de la muqueuse utérine fait craindre une réactivation de la tumeur endométriale, et la dose de folliculine est diminuée ; en septembre, reprise des bouffées de chaleur, céphalée, vertiges, insomnies. On fait une série d'hormovarine en octobre 1935, puis en janvier 1936, on utilise Progynon et Proluton : effet passager.

En mai 1936, première piqûre de Benzo-gynoestryl à 1 mgr. renouvelée chaque 15 jours, excellent effet.

Arrêt du traitement pendant les vacances 1937, les troubles reviennent. En octobre 1937, folliculine Choay, en piqûres, bon résultat passager. En novembre, on revient au Benzo-gynoestryl associé au Crinex. En janvier 1938, il faut faire un Benzo-gynoestryl à 5 mgrs qu'on renouvelle chaque mois. En avril 1938, ce traitement est insuffisant, et les malaises persistent ; en plus, amaigrissement, insomnie, état nerveux.

Le 12 avril 1938, pour la première fois, on associe le Benzo-gynoestryl à 5 mgrs au Stérandryl à 5 mgrs, suivi d'un deuxième Stérandryl à 5 mgrs après deux jours. Résultat très satisfaisant.

Même traitement en mai.

En juin, l'état est excellent, le moral est bon ; on fait dans la même seringue, 1 Benzo-gynoestryl à 5 mgrs et 1 Stérandryl à 10 mgrs (16 juin. Même traitement en juillet (18 juillet). Etat excellent jusque vers le 15 août.

Le 2 septembre étant encore en vacances, on se contente de faire une piqûre de Benzo-gynoestryl à 5 mgrs. Aucun ré-

sultat, les troubles persistent et les bouffées de chaleur reviennent avec grande fréquence.

Elle est revue par nous le 26 septembre, et nous lui faisons le même traitement fait en juin et juillet et qui lui avait donné un résultat réellement supérieur aux traitements précédents ; soit dans la même seringue 1 Benzo-gynoestryl à 5 mgrs et 1 Stérandryl à 10 mgrs.

Des nouvelles le 20 octobre : Très bon état de santé, reviendra en novembre si les troubles reviennent.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 5. — *Troubles de ménopause traités par folliculine avec résultat incomplet, disparaissant sous l'action associée folliculine testostérone.*

Mme B., 38 ans.

Opérée (au Brésil) en 1931. — Hystérectomie sultotale avec conservation de l'ovaire gauche. Les troubles de ménopause se sont accentués depuis deux ans. Depuis un an, chaque semaine, une piqûre de 1 mgr de folliculine (Progynon). Depuis ce traitement, elle a très peu de bouffées de chaleur, mais elle est devenue très nerveuse, céphalée chaque mois pendant quelques jours, neurasthénie. Vient d'avoir 6 piqûres d'extrait d'ovaire (Ovigénine).

Examen. — Cicatrice médiane. Col sans atrophie. Ovaire gauche gros, sans douleur ; malgré la persistance d'un ovaire dont le volume prouve une certaine activité, elle présente des troubles nerveux du type dépressif.

Traitement (5 mars 1938). — Etant donné que la malade vient d'avoir un traitement par la folliculine, sans résultat, nous supposons que c'est l'hormone mâle qui fait défaut et nous faisons : 5 mgrs de Propionate de testostérone (Pérandrone). Résultat excellent.

Revue le 6 mai. — A passé un mois excellent, sans céphalée, bon sommeil, sans idées noires.

On fait le 6 mai une seconde dose de testostérone de 5 mgrs associés à folliculine 1 mgr.

Revue le 20 mai. — Elle a été très bien pendant 15 jours.

mais, depuis deux jours, les mêmes troubles se reproduisent et spécialement la céphalée. Nouvelle injection de folliculine 1 mgr. associé à testostérone 5 mgrs (Stérandryl), une autre injection devra être pratiquée vers le 5 juin.

Cette injection n'est pas faite à cette date et nous revoyons la malade le 15 juin qui, de nouveau, présente les mêmes troubles et spécialement la céphalée frontale. La piqûre de folliculine-testostérone est faite à ce moment et l'amélioration se produit très rapidement. Le 1^{er} juillet, nouvelle piqûre, une autre devra être faite le 24 août et le 20 septembre.

Le 20 août, accident d'automobile, grave, avec plaie de la face, fracture des os du nez et du sinus maxillaire droit. La malade est soignée à Necker, elle présente une céphalée intense qui fait craindre une complication intracrânienne ; le 26, le mari fait connaître au chirurgien traitant le traitement hormonale pratiqué avec succès chaque mois contre les troubles endocriniens et spécialement contre la céphalée.

La piqûre habituelle est faite le 26 août, l'amélioration se produit le 27, et le 28, au grand étonnement du chirurgien, la céphalée a disparu, ce qui permet d'écarter toute idée de lésion intra-crânienne.

Revue le 26 septembre. — Elle est à peu près rétablie de son accident. Les troubles endocriniens ne se sont pas reproduits jusqu'à ce jour. Cependant, nous préférons refaire, sur sa demande, une piqûre folliculine 1 mgr., testostérone 5 mgrs. En bon état au mois d'octobre, retourne au Brésil, où elle continuera son traitement.

Observation personnelle (consultation JARNAIN, à Saint-Louis).

OBSERVATION N° 6. — *Troubles de castration très améliorés par association folliculine-testostérone.*

Mme L., âgée de 37 ans, a subi en mars 1935, une hystérectomie totale, par tuberculose anxieuse.

Opération très difficile. Lésion opératoire du gros intestin, réparée.

Deux mois plus tard, apparition d'une fistule stercorale avec quelques gaz.

En juin 1935, elle présente une vaginité intense, et suppuration importante par la fistule. Cependant, aucune communication entre la fistule et le vagin.

En octobre 1935, opération de la fistule stercorale. Fistule en Y. Opération difficile (DOUAY). Suites favorables. Fermeture de la fistule.

Un an après l'hystérectomie (mai 1936), guérison local confirmée ; mais elle se plaint de souffrir de bouffées de chaleur très fréquentes, d'étourdissements, syncopes.

On lui fait faire 2 piqûres de Benzo-gynoestryl à 1 mgr. par mois.

Revue le 19 juin 1936. — A eu ses piqûres, 2 par mois. Se sent mieux.

Nous ne voyons pas la malade pendant toute l'année 1937.

Elle revient à la consultation le 21 février 1938 : A eu, chaque mois, 2 piqûres de Benzo-gynoestryl à 1 mgr. Elle a encore quelques bouffées de chaleur. Très nerveuse, dort mal, se plaint de palpitations cardiaques. Ne présente aucun signe de Basedow. Il s'agit probablement d'excitation pas excès de folliculine.

Pour corriger ces troubles, on associe le propionate de testostérone à la folliculine. Amélioration des troubles nerveux, sous l'influence du traitement, et spécialement de la sensation d'étouffement.

Le 23 septembre 1938. — Elle a eu, pendant les vacances, 2 piqûres de Benzo-gynoestryl, mais n'a pas eu les piqûres de propionate de testostérone (par absence du produit) ; elle a maintenant des malaises, étourdissements avec syncopes, palpitations cardiaques et dort mal. Nous lui faisons, à ce moment, 1 piqûre de Benzo-gynoestryl à 5 mgrs et 1 Stérandryl à 10 mgrs (Propionate de testostérone).

Le 7 octobre 1938. — Amélioration des étourdissements, encore quelques rares bouffées de chaleur, mais sans transpiration. N'a pas eu de syncope. Dort mieux, moins de palpitations cardiaques. Reste seulement une sensation d'étouffement. En somme, elle se sent mieux après le Benzo-gynoestryl et le Stérandryl associés, qu'après les piqûres de Benzo-gynoestryl seules.

On fait à nouveau l'association de folliculine-testostérone : Benzo-gynoestryl 5 mgrs, plus Stérandryl 10 mgrs.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 7. — *Troubles congestifs par traitement par folliculine à la ménopause. — Amélioration immédiate par propionate de testostérone et retour à un équilibre humoral suffisant.*

Mme L..., 52 ans, pas d'enfant, ni de fausse couche. Règles devenues irrégulières à 49 ans. Depuis trois ans fait chaque mois deux piqûres de Benzo-gynoestryl (1 mgr. folliculine) par piqûre.

Les règles ont persisté jusqu'au 28 mars 1938 ; mais elles ne viennent pas le 26 avril. La dernière piqûre de folliculine a été faite le 10 avril. Les seins sont tendus et douloureux, le ventre est gonflé, il n'y a pas de bouffées de chaleur, mais la face est congestionnée, la tête est lourde, la malade est particulièrement nerveuse et irritable.

L'examen gynécologique (6 mai) montre un utérus présentant un fibrome antérieur de la grosseur d'un œuf, l'ovaire droit est gros et sensible. Le col présente un aspect congestif avec saillie adénomateuse (de métrite hyperplasique) de la lèvre antérieure, avec quelques dilatations kystiques.

Traitement. — Propionate de testostérone 5 mgrs (Pérandrone), cautérisation avec le galvano-cautère des lésions cervicales.

Revue le 16 mai. — Absolument enchantée du résultat obtenu. Les règles sont arrivées quatre jours après la piqûre, abondantes et sans difficulté. Elle s'est sentie améliorée dès le lendemain de la piqûre ; les phénomènes congestifs ont disparu les premiers avec les troubles nerveux et encéphaliques.

Actuellement, les règles qui ont duré cinq jours sont terminées de la veille, la malade a retrouvé un équilibre parfait. Nous lui conseillons de revenir vers le 23 mai pour faire un traitement associé folliculine, testostérone.

La malade est revue fin mai en excellent état, ce qui nous permet de remettre à plus tard la piqûre projetée.

Lettre reçue le 17 septembre : Les règles sont venues régulièrement depuis le mois de mai. Elle a encore chaque mois du gonflement des seins et du ventre, mais c'est très supportable. Elle n'est pas spécialement nerveuse. Elle n'a pas fait de piqûre. Elle reviendra consulter en cas de difficulté.

TROUBLES TROPHIQUES

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 8. — *Vulvo-vaginite trophique avec début de kraurosis, troubles de ménopause à la fois nerveux et articulaires, très améliorés en six mois par folliculine testostérone.*

Mme B..., 59 ans, 6 enfants. Ménopause à 49 ans, très facile, n'a eu qu'un minimum de bouffées de chaleur.

Malade depuis environ deux ans. Elle a été soignée par neuf médecins, sans aucune amélioration, elle a présenté d'abord des sécrétions vulvo-vaginales jaunes, très irritantes, avec douleurs vives de brûlures, prurit vulvaire, toute la région vulvaire est rouge, et malgré les soins de spécialistes de maladie de la peau, la rougeur et les ulcérations gagnent la partie interne des cuisses et du bas-ventre.

Les troubles urinaires sont très marqués, envies fréquentes d'uriner, brûlures vésicales et urétrales, elle est soignée pour de la cystite sans grande amélioration des troubles vésicaux.

Elle présente ensuite des crises clitoridiennes avec spasmes douloureux qui la fatiguent et la dépriment considérablement. Elle présente enfin des douleurs articulaires surtout marquées dans le genoux et dans les hanches. Les radiographies montrent des lésions d'arthrite sèche, tous ces troubles surviennent par poussées successives avec des paroxysmes d'une violence extrême qui nécessitent parfois l'emploi de la morphine.

Originaire de la Martinique, elle vient à Paris pour consulter le D^r Huc, qui constate au niveau des articulations coxo-fémorales des lésions typiques d'arthrite chronique avec déformation des têtes fémorales. Mais avant d'entreprendre un traitement

par la radiothérapie, il l'envoie au D^r Douay avec le diagnostic : kraurosis vulvaire.

Examen du 25-3-38. Il s'agit d'une femme de forte corpulence, marchant très difficilement par suite de douleurs des hanches, du côté des organes génitaux, on voit une vulve rouge avec une muqueuse lisse, petites lèvres atrophiées, orifice vaginal étroit avec sécrétion séro-purulentes ; le toucher est très douloureux et ne révèle rien de particulier, si ce n'est un col petit atrophié avec points rouges échimotiques, il s'agit manifestement de vulvo-vaginite trophique sans que ces lésions aient atteint le stade du kraurosis. L'urine prélevée directement dans la vessie, montre qu'il n'y a pas cystite à proprement parler, car l'urine est claire et ne contient pas de pus ; il n'y a ni sucre, ni albumine dans l'urine.

Traitement local. — Pansement vaginal, néol antiphlogistique. Attouchements vulvaires au mercurochrome au 2 % et application de la pommade ichtyolée.

Traitement général. — Une piqûre de benzogynoestryl à 1 mgr.

La malade accuse une amélioration de 24 heures. On refait le 29, quatre jours plus tard, un deuxième benzogynoestryl à 1 mgr. et un attouchement local au mercurochrome. Aucune amélioration ne se produit cette fois.

Elle présente quatre jours après une crise douloureuse dans le bas-ventre avec douleurs vésicales intenses sans fièvre, avec sensation de gonflement du ventre, elle est très nerveuse et n'a pas dormi depuis trois nuits. Localement, l'aspect est plutôt meilleur, la muqueuse a bien supporté l'action du pansement et du mercurochrome ; les urines prélevées dans la vessie restent claires.

Nous avons l'impression que la malade supportera mal les doses répétées de folliculine, nous attendons au 16 avril, dix jours plus tard pour faire la troisième piqûre de benzogynoestryl à 1 mgr. à laquelle nous associons 5 mgrs. de stérandryl, cette association est bien tolérée, elle est renouvelée avec les mêmes doses le 13 mai. Nous la revoyons le 13 juin, elle se sent mieux, mais elle a encore des crises très pénibles de cys-

talgie, de spasme clytoridien et des brûlures vulvo-vaginales. L'état local est cependant mieux, moins rouge, moins inflammé.

On fait cette fois une dose plus forte : 1 piqûre de Proginon à 5 mgrs, plus 1 Stérandryl à 10 mgrs. Cette fois, l'amélioration est manifeste.

Le 20 juillet, le 15 août, même traitement ; cure à Bourbon Lancy de trois semaines en septembre. Piqûre le 12 septembre, mêmes doses.

En octobre, un accident grave survenu à son fils nécessite de sa part une fatigue intense pour le soigner ; à son grand étonnement, elle supporte ce choc sans faiblir, elle n'oublie pas de faire sa piqûre le 12 octobre et revient nous voir le 10 novembre absolument transformée.

Elle se sent absolument guérie, et en effet la vulve a repris une coloration normale, rose sans inflammation, sans aucune sécrétion ; les tissus sont plus souples, et l'introduction d'un spéculum moyen est possible sans douleur.

Tous les troubles fonctionnels du côté de la vessie ont disparu ; l'état nerveux est équilibré et même du côté de ses articulations elle se trouve améliorée, supportant sans douleurs les craquements articulaires qui persistent.

Elle a l'impression que la dose employée est peut-être un peu insuffisante, car elle réclame son traitement, présentant depuis quelques jours quelques troubles insignifiants qui lui rappellent tous ceux qu'elle a enduré précédemment.

Remarquons que parmi ces troubles, il n'y a jamais eu de bouffées de chaleur ; quand elle reçoit sa piqûre, folliculine-testostérone, elle présente le soir même et le lendemain une certaine sensation de fatigue, avec sensation de gonflement du bas-ventre, puis le lendemain soir elle ressent une sensation de calme et d'activité qui dure pendant trois semaines environ.

Elle a repris confiance dans la vie, après avoir vu pendant près de deux ans, toutes les tentatives thérapeutiques échouer les unes après les autres.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION n° 9. — *Vaginite et vulvite trophique avec règles insuffisantes. — Association folliculine et testostérone.*

Mme E..., 44 ans.

Pas d'enfant, une fausse couche en 1921. Règles régulières, douloureuses et peu abondantes, surtout depuis deux ans. En même temps pertes jaunes, d'aspect purulent, très abondantes, avec petites ulcérations vulvaires, miliaires. Jamais de gonocoques, mais entérocoques, staphylocoques ; parfois troubles d'irritation vésicale survenant dans les fortes poussées.

Traitements multiples et variés depuis deux ans, et spécialement vaccins locaux et généraux, sans succès. Une saison à Saint-Sauveur (1936) a produit une guérison apparente, puis rechute le mois suivant.

En 1937, un curettage a été fait, la muqueuse examinée n'était pas malade, le curettage a été suivi d'une poussée d'abcès miliaires des petites lèvres.

Examen du 10 mai 1938. — Vient d'avoir après les règles d'avril (26 avril) une poussée très intense avec pertes de pus en abondance.

Le vagin et le col sont rouge vif, vulve rouge avec petites ulcérations. Diagnostic : vulvo-vaginite, sur terrain hypohormonal.

Traitement. — a) Local : attouchement avec solution de mercuro-chrome à 2 % et pansement : kaolin glycérine (Antiphlogistine) avec solution de Néol au tiers.

b) Hormonal : une piqûre de folliculine (Benzo-gynoestryl) à 1 mgr. par ampoule, suivie le 16 et le 20 juin d'une piqûre de testostérone (Stérandryl) à 5 mgrs. par ampoule. Amélioration rapide de la vaginite, les règles viennent le 23 mai à la date, un peu plus abondantes, durée deux jours. Revue le 28 mai en excellent état local et général.

Revue le 10 juin. — De nouveau petit suintement de liquide purulent. On fait de nouveau le même traitement, mais à doses plus fortes : Benzo-gynoestryl à 5 mgrs. suivi le 13 d'un Stérandryl 10 mgrs.

Les règles se produisent le 15 avec huit jours d'avance, elles

sont assez douloureuses. Cette avance des règles est tout à fait exceptionnelle et peut-être considérée comme la conséquence du traitement. Cependant l'amélioration n'est pas aussi parfaite que le mois précédent, il semble que la dose de folliculine-testostérone a été cette fois trop forte. La malade se plaint de céphalée, de douleurs lombaires, de fatigue.

Le 27 juin, on fait dans la même seringue 5 mgrs. de Benzo-gynoestryl et 10 mgrs. de Testostérone (Stérandryl). Les règles arrivent sans difficulté le 14 juillet. Elles sont normales et l'état de santé est parfait en juillet. Pendant les vacances on ne fait pas de traitement. Mais les règles d'août sont difficiles, douloureuses, peu abondantes avec odeur forte, suivies de secrétions purulentes avec démangeaisons.

Revue le 7 septembre. — On fait localement un pansement après attouchement au mercurochrome et on se contente de faire un Benzo-gynoestryl à 5 mgrs. sans Stérandryl (n'ayant pas de Stérandryl pour le moment). Les règles viennent le 8 septembre, très peu, avec douleurs.

Le 26 septembre. — L'état local est moins bon. Secrétion vaginale jaunâtre avec petites ulcérations de la grande lèvre. Brûlures vulvaires. Il semble bien que la piqûre de folliculine n'a pas eu le même résultat que les piqûres folliculine-testostérone.

On refait un traitement complet : dans la même seringue un Benzo-gynoestryl 5 mgrs. et Stérandryl 10 mgrs.

Elle doit revenir après ses règles, si son état n'est pas amélioré. En novembre elle n'est pas encore revenue et nous pensons que sa santé est maintenant satisfaisante.

SYNDROME D'HYPERFOLLICULINIE

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 10. — *Troubles nerveux graves à début brusque avec métrite cervicale hyperplasique, arrêt immédiat de ces troubles par la testostérone. — Traitement 6 mois par petites doses. — Guérison après diathermo-coagulation de la métrite hyperplasique.*

Mme D..., 36 ans. Un enfant de 5 ans. Pas de fausse couche. Règles régulières durant trois jours, cycle de 30 jours. Pertes blanches glaireuses survenant par poussées intermittentes.

Opérée d'appendicite en 1928 ; à ce moment a été examinée par le D^r Lepoutu de Lille, qui constate un utérus assez gros, sans fibrome. Grossesse normale en 1932 et accouchement sans complication.

Examinée (D^r Douay) une première fois le 23 avril 1937 : utérus gros, col énorme avec saillie anormale de la lèvre antérieure dans le canal cervical. Aspect adénomateux. On voit en plus dans le canal cervical plusieurs polypes assez irréguliers, mais peu hémorragiques. Ablation immédiate avec la pince coupante à biopsie.

Examinée par le professeur Champy : il s'agit de polypes adénomateux, sans dégénérescence néoplasique.

Amélioration de l'état du col après plusieurs cautérisations au chlorure de zinc, et traitement médical de mai à septembre 1937. Notons qu'en juillet, le col va mieux, mais elle se plaint de grossir, elle pèse 68 kilos. Elle suit en août un traitement pour maigrir (Endoxidine I. S. M.). Revue en septembre : elle a maigri de 3 kilos en trois semaines.

Début de la crise. — La malade vient nous voir le 25 novembre 1937 et nous raconte qu'au mois d'octobre elle a été prise brusquement de troubles nerveux qu'elle n'avait jamais éprouvés ; dans les premiers jours d'octobre, environ quinze jours après les règles de septembre qui ont été anormalement faibles, après une émotion causée par la maladie de son petit garçon et après une fatigue excessive causée par les soins donnés jour et nuit à l'enfant, elle est prise assez brusquement de troubles nerveux avec asthénie profonde, douleurs dans le dos, troubles cardiaques avec palpitations, insomnie complète. Les idées noires sont telles qu'elle pense au suicide, qu'elle a peur d'étrangler son enfant ; elle se rend parfaitement compte de ce trouble mental.

Elle voit son médecin qui lui donne de la valériane et du gardénal, ce qui la calme momentanément, mais sans ramener le calme et le sommeil. Les règles arrivent à la date, le 16 octobre, elle sent soulagée ; la menstruation est normale et dure du 16 au 20.

Quelques jours après les règles, les troubles nerveux se reproduisent, mais cette fois les phénomènes d'excitation prédominent. La thérapeutique reste sans effet, et le médecin traitant parle au mari de la placer dans une maison spéciale.

Les règles arrivent à la date le 16 novembre, peu abondantes, il se produit comme la première fois un arrêt des troubles nerveux. La malade se rend compte de son état et demande, avant de voir un spécialiste des maladies mentales, de consulter à nouveau le gynécologue qui l'a déjà soignée. Elle profite de cet apaisement relatif pour venir à Paris avec son mari.

Examen du 25 novembre 1937. — Les règles sont finies depuis six jours. L'examen gynécologique montre comme précédemment un utéros gros, le col est énorme, d'aspect congestif, l'orifice est en partie oblitéré par la saillie en forme de clapet de la lèvre antérieure; en soulevant cette saillie, dont le volume est celui d'une olive, on voit dans la cavité du col une hyperplasie considérable de la muqueuse formant des crêtes transversales à bords crénelés, et des végétations irrégulières, violacées, peu saignantes au contact; en plus de nombreux kystes glandulaires. Il s'agit d'une métrite hyperplasique adénomatoïde du col, que j'appelai autrefois : l'adénome diffus intracervical.

Immédiatement je pratique l'abrasion, avec la pince coupante, de cette muqueuse malade et j'ouvre avec le galvano cautère les kystes glandulaires. Je recherche les signes d'hyperfolliculinie et spécialement le test des seins; ceux-ci sont en effet gonflés et sensibles.

Nous sommes actuellement environ 20 jours avant les prochaines règles, mais la malade est persuadée que le gonflement des seins ne tardera pas à augmenter les jours suivants. La tête est lourde, pesante avec battements douloureux, elle dort moins bien depuis quelques jours, elle se sent à la fois fatiguée et nerveuse. Elle est persuadée que les troubles nerveux des deux mois précédents vont bientôt revenir et elle me supplie de commencer un traitement le plus tôt possible.

J'attends cependant au 1^{er} décembre pour commencer le traitement par le propionate de testostérone, soit 16 jours avant les règles (Stérandyl une ampoule de 5 mgrs.), puis on conti-

nuera chaque deux jours pour faire 6 piqûres, soit au total 30 mgrs. de testostérone en 15 jours.

Dès la première piqûre, la malade s'est sentie mieux, mais très courbaturée, le lendemain la sensation de battement dans la tête avait disparu. Le sommeil revient après la deuxième piqûre, les seins sont moins gonflés ; l'état nerveux est complètement changé. C'est un résultat tout à fait impressionnant dont le mari me fait part par lettre.

Les règles viennent le 16 décembre, elles sont plus abondantes, moins courtes et sans douleur.

Le traitement par le propionate de testostérone est repris le 2 janvier. Je la vois en cours de traitement le 6 janvier. Le col est moins gros, moins congestionné, mais il y a encore un aspect adénomateux du type hyperplasique. Elle n'a que trois piqûres en janvier, soit 15 mgrs.

Les règles viennent à la date, le 16 janvier ; elles sont plus abondantes, sans caillots, sans douleur et sans ballonnement du ventre, aucun gonflement des seins. L'équilibre nerveux est complètement retrouvé. On fait deux piqûres de Stérandryl le 3 et le 6 février, et deux en mars.

Une lettre datée du 26 mars, les piqûres, me dit-elle, ont été faites suivant vos indications, je ne me suis jamais si bien portée, la guérison est d'autant plus certaine que je viens d'être très ennuyée pour la santé de mon petit garçon sans ressentir aucun trouble. Les règles ont été très abondantes, toutefois sans douleur.

Elle est revue le 7 avril. Une seule piqûre de testostérone (Pérandrone), une autre (Stérandryl) le 1^{er} mai.

Revue le 16 juin 1938. La métrite cervicale hyperplasique qui avait paru rétrocéder, prend de nouveau une certaine activité, s'accompagnant de pertes glaireuses abondantes. Une diathermo-coagulation serait indispensable. Elle est faite ce jour, surtout endocervicale, elle est bien tolérée. On fait en même temps une piqûre de stérandryl à 5 mgrs. le 8 juillet. Petite hémorragie par chute de l'escharre.

Revue en septembre : bon état du col et bon état général.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 11. — *Troubles des règles, avec signes d'hyperfolliculinie prémenstruelle. — Amélioration immédiate par le propionate de Testostérone.*

Mlle B..., 19 ans.

Réglée à 13 ans. Règles devenues fréquentes depuis six mois, actuellement chaque 15 jours, avec caillots, avec douleurs médianes et lombaires. Durée des règles 6 jours.

Etat général : fatiguée, a maigri, état nerveux, insomnie.

Examen du 11 février 1938. — Hymen annulaire dilatable. Utérus un peu gros, col avec hyperplasie de la muqueuse cervicale.

Signes d'hyperfolliculinie, apparaissant 10 jours avant les règles : gonflement des seins et douleurs, gonflement du ventre, quelques pertes blanches, irritabilité, insomnie.

Traitement hormonal : association par voie buccale d'extrait ovarien et testiculaire.

Revue le mois suivant, le 25 mars.

Les règles sont venues le 10, avec cinq jours de retard sur la date présumée, et moins abondantes, mais aussi douloureuses ; les troubles prémenstruels se sont produits avec gonflement des seins, du ventre, pertes blanches et troubles nerveux. Le col présente toujours l'aspect de la métrite hyperplasique.

Le 29 mars, 12 jours avant la date présumée des règles, avant que la période congestive ne se produise, on fait à la fesse une piqûre de propionate de testostérone (Stérandryl) à 5 mgrs.

La période prémenstruelle se passe sans ennui. Très peu de gonflement des seins, elle est calme, dort bien, et n'a plus de pertes blanches.

Les règles se produisent sans douleur le 17 avril, avec cinq jours de retard, elles sont normales comme abondance et durée, ce qui ne s'était pas produit depuis très longtemps.

L'examen pratiqué le 13 mai montre un col absolument normal. Le résultat obtenu est si satisfaisant qu'on ne prescrit aucune thérapeutique pour les règles prochaines.

Observation personnelle.

OBSERVATION N° 12. — *Signes d'hyperfolliculinie prémenstruels disparaissant après deux mois de traitement par testostérone.*

Mme G..., 23 ans.

A eu deux enfants, le dernier accouchement a eu lieu il y a dix-huit mois.

Les règles sont régulières et assez abondantes (3 à 4 jours), mais elles sont précédées de troubles nerveux avec irritabilité, de gonflement des seins avec sécrétion lactée, de pertes blanches avec vaginisme.

Examen le 28 janvier. — Dernières règles le 2 janvier. L'utérus est gros et dur, glaires de la cavité cervicale. L'hystérométrie, faite avec la bougie en gomme n° 16, montre une cavité utérine de 8 centimètres, ovaires gros et sensibles. Seins tendus, douloureux avec sécrétion lactée à la pression.

Comme la date de ses prochaines règles est très proche, on préfère ne pas commencer le traitement à cette époque, on reverra la malade 15 jours après ses règles.

Revue le 14 février 1938. Elle a eu ses règles du 30 janvier au 4 février avec disparition et modification des troubles : affaissement des seins, absence de sécrétion lactée et disparition de la fatigue.

A revoir le 18 février (10 jours avant la date probable de l'arrivée de ses règles) pour commencer le traitement par le propionate de testostérone.

Revue le 18 février. Elle a eu quelques nausées hier, se sent un peu fatiguée, mais les seins ne sont pas encore gonflés.

Examen au spéculum : col avec quelques glaires, sans hyperplasie. On commence le traitement : propionate de testostérone (Stérandryl) à 5 mgrs. tous les deux jours. Les piqûres ont été faites le 18, 21, 23, 28 février. La sécrétion lactée ne s'est produite que quelques heures le 24 février, quatre jours avant les règles.

Examinée le 25 février. Les seins sont mous et sans sécrétion lactée, le toucher vaginal est plus facile ; la sensibilité du ventre a disparu.

Elle a reçu au total 20 mgrs. de propionate de testostérone, dernière piqûre le 28. Les règles arrivent le lendemain le 1^{er} mars. Elles durent cinq jours, sans douleur, peu abondantes. Elle n'a pas eu les signes habituels d'hyperfolliculinie.

Revue le 18 mars. A l'examen on trouve quelques glaires transparentes dans le col et l'ovaire gauche est sensible, les seins ne sont pas encore gonflés, c'est le moment de l'ovulation. Le traitement est recommencé le 20 mars en faisant les mêmes doses qu'en février, soit : 20 mgrs. de propionate de testostérone en quatre piqûres.

Revue le 24 juin : en très bon état. La disparition des phénomènes dus à l'hyperfolliculinie s'est maintenue, malgré la suppression du traitement. La malade est très satisfaite de ce résultat.

SYNDROME D'HYPERFOLLICULINIE

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 13. — *Aménorrhée après curettage pour avortement. — Bon effet du traitement par la folliculine, puis ce traitement reste sans effet malgré des doses très augmentées. — Signes d'hyperfolliculinie thérapeutique. — Amélioration par testostérone et réapparition des règles.*

Mme L..., 29 ans.

Un enfant (8 ans) puis deux avortements spontanés ayant nécessité deux curettages. Le dernier est fait le 22 juin 1936, sans fièvre.

Depuis, aménorrhée complète. Bouffées de chaleur. Un traitement spécifique par le muthanol est fait sans résultat; puis un traitement hormonal par benzogynœstryl. Elle a reçu une troisième piqûre de 5 mgrs. il y a dix jours.

Examen du 5 décembre 1936. — Utérus petit (hystéromètre 6 cents.) avec gros ovaire kystique droit (c'est un kyste folliculaire).

Les règles viennent trois jours après la visite, puis elles reviennent régulièrement, très faibles, jusqu'en juillet 1937.

Pas de règles en août, septembre. En octobre, on fait un

traitement par benzogynoestryl, quatre piqûres de 1 mgr. et diathermie.

Les règles reviennent en novembre une journée.

En décembre, pour obtenir mieux, on fait quatre piqûres à 5 mgrs.

La malade présente des troubles nerveux et les règles ne viennent pas en décembre. Même traitement en janvier, sans résultats. La malade vient nous revoir.

Examen du 27 janvier 1938. — L'utérus paraît normal avec ovaires petits. On constate une hyperplasie de la muqueuse cervicale avec glaires transparentes. On constate le test de l'hyperfolliculinie : seins gros et sensibles, surtout depuis 15 jours, excitabilité nerveuse très marquée avec idées noires, ne dort pas malgré Sédobrol.

Pour modifier cette hyperfolliculinie thérapeutique, nous donnons une piqûre de stérandryl à 5 mgrs. Le lendemain de la piqûre, la malade se sent beaucoup mieux ; on fait chaque deux jours une autre ampoule, soit quatre au total (20 mgrs. de testostérone).

Nous la revoyons le 5 février. Les seins ne sont plus gonflés, les pertes blanches sont moins abondantes, elle dort bien en prenant du Sédobrol. Je fais une cinquième piqûre. La sixième sera faite le 7 et la septième le 9 février.

Les règles arrivent le 23 et durent deux jours. Son état nerveux est mieux, mais ce n'est pas parfait.

A partir de ce moment, étant donné qu'il n'y a plus signes d'hyperfolliculinie, nous associons folliculine-testostérone de la façon suivante : 14 jours avant les règles, on fait un benzogynoestryl à 5 mgrs., puis le douzième jour et chaque deux jours une piqûre de stérandryl à 5 mgrs., soit au total six piqûres (30 mgrs.).

Les règles viennent le 21 mars : durée trois jours, état général très satisfaisant.

En avril on fait le même traitement, mais avec une dose moitié plus petite. Les règles viennent le 19.

En mai, on diminue encore la dose. Les règles viennent le 17 mai.

En juin, suppression du traitement, les règles viennent le 15 juin, puis le 8 juillet, puis le 2 août.

A ce moment, le résultat paraît très heureux.

Mais en septembre, les règles manquent, également en octobre. On reprend le même traitement qu'en mars. A la date du 4 novembre 1938, le traitement étant fini depuis 10 jours, les règles ne sont pas arrivées.

MÉTRITE HYPERPLASIQUE DU CORPS

Observation Personnelle.

OBSERVATION N° 14. — *Métrite hyperplasique, avec aspect déciduiforme du Stroma cytogène. Amélioration par la Testostérone.*

Mlle M..., 15 ans (26 Nov. 1937).

Réglée à 14 ans, irrégulièrement, sans périodes menstruelles. Depuis le mois d'Octobre, elle a des pertes rouges avec des arrêts de quelques jours. Très anémiée : 3.000.000 de globules rouges. Pas de troubles de la coagulation sanguine, ni du temps de saignement, n'a pas maigri. On fait un traitement médical à base de corps jaune.

Examen : Utérus en rétroversion, gros, mou et irrégulier; réductible. Col gros, dur, aspect adénomateux.

Hystérométrie faite avec la bougie en gomme 8 cmts. L'hystéromètre métallique fait un ressaut à 5 cmts. et 6 cmts. et demi. Sensation de polype fibreux.

Pour compléter les renseignements cliniques on fait une hystérographie (Lipiodol) Mme Dr. Stulhe, (6 Déc. 1937) : il s'agit d'un utérus en rétroversion, bicorné.

Le diagnostic radiologique est : Anomalie utérine (utérus bicorné) avec métrite hyperplasique, spécialement localisée à la corne gauche.

Le 10 décembre après redressement manuel de l'utérus, on perçoit une bosselure ronde en avant et à gauche, paraissant petit fibrome du fond.

Traitement médical : Calcium et ergotine.

Revue le 24 janvier 1938. Les pertes de sang persistent malgré le traitement. Très anémiée. Utérus gros, en position directe, la rétroversion ne s'est pas reproduite, le col est mou avec hyperplasie de la muqueuse. Sang liquide provenant de l'utérus. Un curettage biopsique paraît indispensable. La malade rentre à l'hôpital le 18 mai 1938.

Curettage le 19 mai, avec anesthésie générale. (Dr. Douay). On retire avec la curette de nombreux débris de muqueuse épaisse et malade.

Examen du laboratoire : « Hyperplasie de la muqueuse du corps, avec aspect déciduiforme du stroma cytogène ». Il eut été utile pour apprécier l'importance de cette lésion de pouvoir préciser la date des règles précédentes ; mais étant donné les pertes de sang continues, ce détail n'a pu être fixé.

Traitement hormonal, pour agir sur la sécrétion folliculo-lutéinique. On fait le traitement à base de propionate de testostérone.

Revue le 8 juillet : A eu 8 piqûres de Pérandrone. Soit 40 milligrammes de testostérone.

N'a pas eu ses règles depuis le curettage, la malade a repris des forces et son anémie est déjà en voie de réparation.

Etat local : Utérus en avant assez gros, sans exagération. On sent l'ovaire droit avec kyste folliculinique normal qui se rompt au cours de l'examen, ce qui laisse à penser que les règles viendront dans une quinzaine de jours.

Revue le 7 octobre 38. : Les règles prévues ne sont pas arrivées fin juillet, ni les mois suivants. Etat général très bon. A grossi.

L'utérus n'est pas atrophié, la corne gauche mesure 6 1/4 cmts. et la corne droite 7 cmts. Aménorrhée à respecter par le moment.

Le petit fibrome qui avait été perçu au mois de Décembre 1937, n'est plus senti avec netteté, il n'a certainement pas grossi.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 15. — *Mérite du corps simulant une Métropathie hyperplasique. Ce qui explique l'échec du traitement par testostérone.*

Mlle S..., 23 ans.

A déjà été soignée à l'hôpital St-Louis en décembre 1937 pour métropathie hyperplasique. Pertes de sang presque continues depuis le 15 octobre. Curettage le 11 décembre 1937.

Examen du Laboratoire : Mérite hyperplasique d'aspect décidual. Elle revient à la consultation, le 28 janvier 1938. Les règles de janvier ont duré 10 jours (du 11 au 21). L'utérus est gros, sensible à la pression, l'ovaire droit est gros, kystique. On pense à une métropathie hyperplasique d'origine ovarienne, et on commence un traitement par le Stérandryl (5 mgs.) 4 piqûres, quoiqu'on n'observe aucun signe d'hyperfolliculinie, pas de gonflement des seins, pas de signes d'excitation nerveuse. Au cours de cette série, on remarque que les sécrétions du col prennent de plus en plus un aspect purulent et on pense qu'il s'agit plutôt d'une métrite infectieuse évoluant sur un terrain de métrite hyperplasique. On arrête le Stérandryl à la troisième piqûre; de sorte que la malade n'a reçu que 15 mgs.

Cependant les règles venues à la date, le 12 février ne durent que 4 jours et sont moins abondantes.

Les règles de mars durent du 3 au 15, à nouveau elles sont abondantes et prolongées.

On fait le traitement habituel de la métrite corporéale par les cautérisations de chlorure de zinc au dixième; une cautérisation par semaine.

Amélioration en avril. La guérison de la métrite se maintient jusqu'à Août. En septembre rechute de la métrite, règles du 17 août au 3 septembre. Douleurs et pertes blanches purulentes. L'examen révèle une annexite droite avec fièvre.

Traitée à l'hôpital par glace, vaccins et repos au lit pendant 11 jours.

Cette salpingite montre la nature infectieuse de la métrite.

Toutefois la testostérone n'a pas aggravé l'état de la malade, les règles qui ont suivi le traitement ont été ce mois là, moins abondantes.

MÉTRITE HYPERPLASIQUE DU COL

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 16. — *Mérite hyperplasique adénomateuse du col. Guérie une première fois par Filhos et traitement médical pendant 6 mois. Récidive après 6 mois et guérison en 4 mois uniquement par la testostérone.*

Mme C..., 23 ans.

Un enfant de 2 ans et demi, mariée depuis 3 ans et demi. Règles irrégulières avec cycle de 34 jours environ. Depuis un mois, présente des pertes glaireuses abondantes avec un peu de sang, et douleur annexielle gauche. Assez maigre, 53 kgs.

Examen (5 novembre 36) : Gros utérus, col énorme avec aspect typique de métrite hyperplasique adénomateuse. L'ovaire gauche est gros et sensible.

Traitement : Abrasion avec la pince coupante de la muqueuse épaisse. Examen histologique : hyperplasie adénomatøide. Attouchement au chlorure de zinc et pansement.

Le 1^{er} décembre : Amélioration nette, on complète par une application endocervicale de Filhos.

Le 8 janvier : On pense faire une électro coagulation après les règles du 20 janvier. Mais revue le 11 février : très améliorée. On se contente d'une cautérisation au chlorure de zinc, idem en mars.

Très bon état constaté le 11 mai 1937. Cette guérison persiste jusqu'en septembre.

Les pertes glaireuses réapparaissent, avec douleurs lombaires et dans le bas ventre à gauche, fatigue générale et phénomènes d'irritabilité nerveuse.

Le 6 octobre 37. : On constate de nouveau un col gros avec canal cervical très large avec muqueuse épaisse et végétante avec glaires rosées. A ce moment seulement, nous recher-

chons les signes d'hyperfolliculinie. Les seins présentent un gonflement prémenstruel avec sensibilité très marquée débutant 10 jours avant les règles, gonflement du ventre, augmentation prémenstruelle des pertes blanches, état d'irritabilité nerveuse avec idées noires; sensation d'épuisement et psychasténie. Traitement par le propionate de testostérone (Stérandryl) 5 piqûres de 5 mgs. par ampoule pendant les 12 jours précédant les règles.

Revue le 3 novembre : Une grande amélioration a été obtenue. Les seins n'ont pas gonflé, les phénomènes d'excitation ont été très atténués. Les règles se sont bien déclanchées, sans retard, elles ont duré moins longtemps et sans douleur.

Depuis les règles, les pertes blanches n'ont pas reparu. Nous constatons en effet que le col est en meilleur état. Nous lui faisons ni pansement ni cautérisation. Le traitement par le stérandryl est continué de la façon suivante, 3 piqûres de 5 mgs. en novembre, 3 en décembre, 2 en janvier 1938.

Les résultats ont été favorables. Cependant en décembre les seins ont encore présenté un gonflement douloureux mais plus court, seulement la veille des règles. Les règles ont été plus douloureuses et ont nécessité la prise d'un cachet d'algocratine.

L'examen local est très satisfaisant, le col a repris un aspect normal.

Dans ces conditions, pour essayer d'agir sur la stérilité, nous faisons à cette date du 27 janvier 1938, une insufflation d'oxygène, 10 jours après le début des règles pour faciliter la fécondation.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 17. — *Métrite cervicale hyperplasique adénomatoïde, avec syndrome hyperfolliculinique prémenstruel.*

Mme R..., 23 ans. Réglée à 14 ans. Mariée depuis un an. Règles devenues irrégulières, parfois avec retards, longues 8 à 10 jours avec quelques caillots. Depuis deux mois pertes blanches, glaireuses, très abondantes surtout avant les règles

avec fatigue, douleurs lombosacrées et douleurs passagères dans le ventre. Rapports sexuels douloureux.

Examen (19 mai 1938).

Utérus normal, ovaire droit gros et sensible. Lésion typique de la métrite hyperplasique adénomatoïde avec col gros, mou élastique, rouge granité avec muqueuse de l'orifice légèrement végétante mais non saignante.

Troubles prémenstruels : commencent douze jours avant les règles par état nerveux avec idées noires qui ira en augmentant jusqu'aux règles, et encore davantage si les règles présentent quelques jours de retard. Gonflement douloureux des seins, et plus tard du bas ventre.

Traitement : attouchements du col avec Néol pur et pansement avec Antiphlogistine. 1 Stérandryl à 5 mgs.

Nous la revoyons le 23, elle nous dit que le jeudi soir après la piqûre de Stérandryl elle s'est sentie très fatiguée, elle a bien dormi, le lendemain vendredi, elle n'a eu aucun trouble nerveux et les idées noires sont parties, la journée de samedi a été bonne mais, le dimanche soir, de nouveau elle se sent nerveuse et triste. Une piqûre de 10 mgs. de testostérone est pratiquée. Nous faisons un nettoyage du col et un pansement mais les lésions de métrite adénomateuse sont telles qu'une électro-coagulation sera nécessaire après les règles.

Nous la revoyons le 8 juin, elle va beaucoup mieux. Les règles sont arrivées le 1^{er} juin avec 5 jours d'avance, très fortes et sans aucune douleur, elles ont été moins longues. Le col nous apparaît en meilleur état; cependant les lésions d'hyperplasie sont telles que nous lui ferons faire de suite une diathermo-coagulation superficielle.

Le 17 juin : 1 stérandryl à 10 mgs. et pansement vaginal.

Le 21 juin : l'escarre commence à se détacher.

Le 24 juin : petite hémorragie par suite de l'escarre.

Règles du 2 au 6 juillet.

Le 11 juillet, 12 jours avant les règles, dernière piqûre de Stérandryl. Règles le 23 juillet, 2 jours, un peu douloureuses.

Revue le 29 juillet, très contente de son état de santé, le col est cicatrisé, n'a plus aucune perte blanche, on peut la considérer comme guérie et supprimer le traitement.

RÈGLES INSUFFISANTES

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 18. — *Règles insuffisantes et troubles prémenstruels par ovarite scléro-kystique. Association de folliculine et testostérone.*

Mme P..., 34 ans.

Fausse couche à 24 ans. Annexite droite. Opérée six mois plus tard par incision latérale droite pour appendicite et ovarite. Résection subtotale de l'ovaire droit (ovarite, scléro-kystique).

Une bonne santé jusqu'à 29 ans, quoique très nerveuse 15 jours par mois avant les règles. Pendant l'année 1935 à 31 ans, troubles endocriniens et sympathiques. Tachycardie, hypotension, angoisse cardiaque, fatigue et dépression.

Examen du 25 mai 1938 : Les règles sont régulières mais sont douloureuses et ne durent que 2 jours, peu abondantes. Etat nauséux et céphalée avant les règles. L'utérus est normal, l'ovaire est gros, sensible très probablement scléro-kystique, pas de congestion mammaire prémenstruelle, mais état de dépression, avec irritabilité nerveuse, qui s'accuse à mesure que les règles sont moins fortes.

Nous pensons à un trouble de la sécrétion ovarienne.

L'insuffisance des règles, la céphalée, l'état nauséux, nous font prescrire la folliculine. Mais d'autre part l'état d'irritabilité nerveux nous laisse penser qu'il est utile d'y associer la testostérone. D'ailleurs la folliculine avait déjà été prise plusieurs fois, et avait produit une augmentation de troubles nerveux avec insomnie.

Nous pratiquons immédiatement une piqûre de Benzo-gynoestryl à 1 mg. associé à une ampoule de Stérandyl à 5 mgs, et nous conseillons si une amélioration se produit de faire le mois suivant, le traitement complet.

La malade constate le soir même, un certain malaise général suivi le lendemain d'une amélioration durant quelques jours, les règles viennent mieux et sans douleur.

Le traitement complet est fait en juin. 1 piqûre de Benzogynöestryl de 5 mgs. suivi le lendemain d'une piqûre de Stérandryl à 10 mgs. et d'une deuxième piqûre trois jours plus tard. La malade nous écrit : la folliculine a été beaucoup mieux supportée que d'habitude. Après chaque piqûre de Stérandryl, j'ai ressenti une certaine fatigue suivie d'une amélioration durable; diminution de la fatigue de la tachycardie, et surtout bon sommeil. Les règles se sont produites à la date, plus abondantes et sans douleurs.

Cette amélioration est d'autant plus appréciable que tous les traitements endocrinienens essayés jusqu'alors n'avaient absolument rien donné.

Observation de M. le Dr DÔUAY.

OBSERVATION «° 19. — *Règles insuffisantes et troubles prémenstruels. Bon effet d'un traitement de 3 mois par folliculine testostérone.*

Mme V. 42 ans, 2 enfants (16 et 6 ans).

Règles régulières en diminution (2 jours). Pertes blanches, glaireuses abondantes. Douleurs bas ventre et surtout lombosacrées.

Examen du 15 novembre 1937. : Métrite du col, avec gros col bourré de kystes glandulaires. Prolapsus utérin avec recloële et cystocèle. L'opération est proposée, mais reportée à une date ultérieure. On se contente de traiter la métrite par ignipuncture des kystes et pansement vaginal.

Après une amélioration de deux mois environ, la malade présente à nouveau des pertes glaireuses, des douleurs lombaires, mais surtout un état nerveux avec palpitations, céphalée, gonflement des seins et du ventre.

Elle attend ses prochaines règles pour le 24 février et à la date de sa visite, le 10 février, soit 14 jours avant les règles, on constate des signes de congestion mammaire et pelvienne. Les dernières règles ont été insuffisantes.

Voici le traitement pratiqué : le 10 février, soit 14 jours avant les règles, une piqûre de un milligramme de folliculine

(Gynoestryl), le 17 février, soit 10 jours avant les règles, 1 piqûre de 5 milligrammes de testostérone (Stérandryl). Même piqûre le 16 février, le 18, le 20 février.

Soit 20 milligrammes de propionate de testostérone en 10 jours; une dernière piqûre de folliculine avait été prescrite le 23 la veille des règles pour faciliter leur réclanchement, mais il est inutile de la faire, car le 22, les règles arrivent avec 2 jours d'avance, plus abondantes que de coutume, et durent 48 heures.

Pendant tout le traitement, la malade a été en bon état de santé, le gonflement douloureux des seins a disparu, et son état nerveux s'est amélioré très sensiblement.

Le traitement est continué pendant les 2 mois suivants, et nous revoyons la malade en très bon état le 4 mai. Les règles sont meilleures, les pertes glaireuses prémenstruelles diminuées, reste le prolapsus génital qu'il sera nécessaire d'opérer, sans urgence d'ailleurs. L'état du col est très amélioré.

ASSOCIATION DES TROUBLES DE HYPERFOLLICULINIE AVEC AUTRE AFFECTION GYNÉCOLOGIQUE.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION N° 20. — *Dysménorrhée par ovarite scléro kystique. Opération : résection subtotale des deux ovaires et section du nerf pré-sacré. Règles douloureuses après l'opération. Action salutaire de la testostérone pour rétablir l'équilibre.*

Mlle P. M. 26 ans.

Réglée à 14 ans. Règles régulières chaque 28 jours. Dysménorrhée depuis 6 ans, qui augmentent chaque année. Douleur pendant toute la durée des règles. En plus phase douloureuse prémenstruelle, avec pertes blanches. Très peu de fièvre 36°6. A maigri, 49 kgs. au lieu de 54. Nombreux examens faits à la Martinique, on pense à une annexite gauche, suspectée de tuberculose. On l'envoie faire une cure à Salies de

Salat et si l'amélioration ne se produit pas on conseille l'opération.

Examen le 31 mai 1937 : Hymen large, utérus en avant, col sans inflammation, annexe gauche grosse et sensible mais cependant pas d'annexite nette. L'hystéromètre donne des renseignements, l'hystéromètre est arrêté à 4 centimètres, puis franchit l'isthme sans provoquer de douleurs, mais si on va plus loin, on provoque une sensibilité rappelant la douleur des règles, on touche le fond à 6 cent. avec douleur vive.

Il s'agit d'une dysménorrhée par hypersensibilité utérine et non par sténose. Dans ces conditions il est probable que ces troubles sympathico toniques sont sous l'influence d'une ovarite scléro kystique. De sorte que la masse annexielle gauche doit être surtout formée par un ovaire malade scléro kystique, ce qui laisse à penser que la cure thermique aura peu de succès.

Cette cure est faite en juillet. Nous la revoyons le 2 septembre, aucune amélioration. Dernières règles le 26 août, douleurs très violentes.

Opération le 4 septembre : Ovarite scléro kystique bilatérale avec formations kystiques multiples, davantage à gauche. Section du nerf pré-sacré.

Revue le 6 août 37. : En bon état, n'a pas eu de règles, et n'a pas souffert. Mais se plaint de migraines.

Le 25 octobre : Toujours pas de règles, céphalée tenace, a quelques bouffées de chaleur, dort bien, a repris 1 kg. 500. Localement en bon état. On donne endocrisines T. O. H. Les règles ne viennent que le 22 décembre, elles durent 6 jours, très peu douloureuses.

Elles reviennent le 8 janvier pendant 2 jours, et cette fois elles sont très douloureuses. Je prescris 4 piqûres de stérandryl à 5 mgs. suivies d'une piqûre benzogynœstryl à 1 mg.

Les règles reviennent le 25 janvier, sans aucune douleur.

Le mois suivant, les règles le 23 février, sans aucun traitement : la douleur est supportable.

Revue le 28 février : Nous lui conseillons de continuer chaque mois pendant la semaine qui précède les règles, la testos-

térone pendant 6 jours, puis la folliculine la veille des règles; soit en piqûre, soit par la bouche.

Des nouvelles en mai 1938, règles régulières, et très supportables.

Observation de M. le Dr DOUAY.

OBSERVATION «° 21. — *Dysménorrhée et troubles prémenstruels de cause complexe : l'action favorable de la testostérone ne s'est produite qu'après réduction de la rétroversion.*

Mme G., 32 ans. Pas d'enfant par stérilité volontaire.

Les règles sont régulières, mais sont de plus en plus douloureuses. Les douleurs dans le bas ventre et dans les reins apparaissent 8 jours avant les règles, en même temps gonflement du ventre et congestion douloureuse des seins.

Troubles nerveux très marqués : la malade a toujours été nerveuse, mais cette nervosité a augmenté considérablement depuis six mois malgré traitements divers, valériane, bromure, etc.

La malade a maigri de 5 kilos depuis 5 mois.

Les digestions sont lentes avec somnolence.

L'examen du 3 juin 38 montre un gros utérus en rétroversion complète; après réduction partielle et douloureuse, on perçoit les deux ovaires gros et très sensibles, le col est sain, pas de signes d'infection génitale.

Diagnostic : rétroversion avec congestion utéro-ovarienne, hypérovarie. La malade attend ses règles pour le 22 juin, nous lui demandons de revenir le 10 juin pour faire une piqûre de propionate de testostérone (Stérandryl).

Le 10 juin, on réduit la rétroversion, on maintient cette réduction avec un pessaire n° 7 et on fait une piqûre de Stérandryl de 10 mgs. Les règles viennent le 17 juin avec 5 jours d'avance, ce qui ne s'était jamais produit. Nous estimons que cette avance est due à l'action de la testostérone. Vue le 22, elle continue à souffrir du bas ventre et des reins, les règles ont été douloureuses, avec du sang noir, les seins restent gon-

flés, elle présente des nausées, des vertiges, elle est très nerveuse, elle a bien supporté le pessaire.

L'examen fait à cette date nous montre que l'utérus, toujours gros et sensible n'est pas très bien maintenu par le pessaire un peu petit. Nous compléterons la réduction et nous plaçons un n° 8.

Revue le 28 juin : cette fois la réduction est bonne, l'utérus est moins douloureux et le col moins congestionné. Pas de traitement hormonal ce mois.

Les règles sont attendues pour le 17 juillet. Revue le 19, la malade a la sensation des règles proches, avec pertes blanches, mais elles ne viennent que le 24 juillet avec une semaine de retard; elles sont très douloureuses. En août elles n'arrivent que le 29.

Nous la voyons le 5 septembre, l'utérus est moins gros, en bonne place et nous enlevons le pessaire.

Une série de propionate de testostérone (stérandryl) est faite à partir du 19 septembre. A ce moment et déjà avant le traitement, l'amélioration se produit, le ventre est moins douloureux, la malade se sent mieux, elle ne souffre plus des reins, mais elle commence à sentir le travail des règles et les seins commencent à gonfler et à devenir sensibles.

Trois piqûres de Stérandryl à 5 mgs. le 19, le 23 et le 27 septembre. Cette fois la malade accuse un grand bien-être, les règles viennent le 4 octobre avec le retard habituel, elles sont peu abondantes, mais absolument sans douleur, ni dans le bas ventre, ni dans les reins, sans gonflement des seins. La malade est plus calme, plus équilibrée, travaille sans fatigue, elle est enchantée du résultat : il ne reste comme trouble qu'une céphalée tenace que nous attribuons à l'insuffisance des règles.

Elle attend ses règles pour le 10 novembre et nous faisons le 28 octobre une seule piqûre de 10 mgs. de Stérandryl associé à 1 mg. de Benzo-gynoestryl.

CONCLUSIONS.

Du point de vue physiologique, il est actuellement démontré que la testostérone, substance extraite des testicules de taureau par Laqueur en 1935, est bien l'hormone mâle. Cette hormone n'a pu être employée en thérapeutique qu'après sa synthèse chimique réalisée en même temps par Laqueur et Ruzicka en 1935 et par la découverte de ses éthers sels, en particulier propionate et acétate (Butenandt 1936). L'injection de ces corps, chez les oiseaux et chez les mammifères provoque le développement des caractères sexuels secondaires du mâle.

Du point de vue gynécologique, le traitement par les éthers sels de la testostérone :

1° A une action certaine sur les mastopathies douloureuses (Travaux de Desmarest et Mme Capitain).

2° A une action curatrice sur certains troubles de la ménopause et spécialement sur les troubles urinaires (Travaux de MM. Mocquot et Moricard).

3° Ce traitement a encore une action sur les troubles du *Syndrome d'hyperfolliculinie*. Dans ce syndrome, en plus de la congestion mammaire prémenstruelle, il faut grouper l'activité sécrétoire des glandes utérines hyperplasiées avec pertes blanches prémenstruelles, la congestion pelvienne prémenstruelle, les troubles nerveux d'hyperexcitabilité, les troubles des règles et surtout la dysménorrhée. En présence du syndrome d'hyperfolliculinie, la testostérone agit immédiatement sur les troubles nerveux en ra-

menant le calme et l'équilibre. Agit rapidement sur la congestion mammaire, améliore la fonction menstruelle et a une action plus **tardive** sur l'hyperplasie glandulaire.

4° *L'association folliculine-testostérone* a une action plus complète que la folliculine seule, soit dans les insuffisances fonctionnelles de l'appareil endocrinien folliculaire, soit dans les troubles de la ménopause naturelle et chirurgicale.

C'est surtout sur les troubles nerveux et psychiques de la castration que nous avons noté les effets les plus importants et les plus rapides. Sur les troubles trophiques post-ménopausiques, l'association folliculine-testostérone est assez active mais nécessite un traitement de longue durée.

Vu : le Doyen de la Faculté,

TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,

Pierre MOCQUOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUDIT (M.-J.). — Réflexions sur un cas de mastopathie traité par la testostérone. *Comptes R. de la Soc. Fr. de Gynéc.*, n° 1, 1938.
- AZERAD E. — L'hormone sexuelle mâle. *Progrès médical*, 20 mars 1937.
- AZERAD E. — L'hormone sexuelle mâle et ses applications thérapeutiques. *Bulletin général de thérapeutique*, n° 4, 1937.
- BENDET X. — Premiers essais de traitement de congestion mammaire douloureuse prémenstruelle par le propionate de testostérone. *Comptes Rendus de la Soc. française de gynécologie*, n° 7, novembre 1937.
- BUTENANDT A. — Ueber die chemische Untersuchung, der Sexualhormon. *Zeitschr. f. Angew, Chem.*, 44, 1931; p. 905-945.
- CHAMPY Ch. — Sexualité et hormones, Doin, Edit. 1924.
- CHAMPY Ch. — Les hormones mâles. *Annales de thérapie et biologie*, 15 janvier 1934.
- COTTE G. et NOEL R. — Action de l'acétate de testostérone sur le cycle sexuel et le tractus génital et mammaire de la lapine femelle. *Gynécologie et Obstétricie*, 34, p. 294-303, octobre 1936.
- COTTE G. et MARTIN J.-F. et MANKIEWICZ E. — Recherches sur l'action du propionate de testostérone sur le tractus gé-

- nital de la lapine. *Gynécologie et Obst.*, p. 561-568, oct. 1937.
- COURRIER R. et GROS G. — Influence du propionate de testostérone sur l'utérus. *Société de Biol. d'Alger*, Séance du 28 janvier 1938. *Comptes rendus des Sces. de la Soc. de Biol.*, n° 10 p. 931, 1938.
- COURRIER et COHEN SOLAL. — Sur les rapports des hormones mâles et femelles : testostérone et folliculine. Etude quantitative sur leur antagonisme. *Comptes rendus des Sces. de la Société de Biol.*, n° 10, 1937.
- DARTIGUES L. — La greffe de revitalisation humaine, G. Doin, 1925.
- DAVID K., DINGEMANSE E., FREUD I. et LAQUEUR E. — Ueber Kristallinisches männliches Hormon aus Hoden (testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus cholesterin bereitetes Androsteron. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 233, 1935, p. 281.
- DESMAREST et CAPITAN. — Traitement des mastopathies par l'acétate de testostérone. *La presse médicale*, n° 42, 26 mai 1937.
- DESMAREST et CAPITAN. — Mastopathies et acétate de testostérone. *Presse médicale*, n° 60, 28 juillet 1937.
- DESMAREST et CAPITAN. — Mastopathies, troubles menstruels et troubles de la ménopause traités par la testostérone. *Presse médicale*, n° 11, février 1938.
- DESMAREST. — Traitement de mastopathies par la testostérone. *La semaine des hôpitaux de Paris*, p. 251, 1^{er} juin 1938.
- DERECQ. — Le propionate de testostérone modificateur de terrain humoral. *Journal de médecine de Paris*, n° 28, 28-7-37.
- DOUAY E. — Quelques applications du propionate de testos-

- terone en gynécologie. *Comptes rendus de la Société Française de Gynécologie*, n° 4, p. 165, Séance du 23 mai 1938.
- GLEYS P. et DELOR J. — Sur le mécanisme de l'antagonisme entre la testostérone et la folliculine. *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, n° 14, 1937.
- GENNES (de) et ROGE. — L'hormone mâle. Indications thérapeutiques et résultats. *Gazette médicale de France*, n° 16, 15 octobre 1937.
- LABBE M. — L'insuffisance génitale mâle. *Annales de Thérapie biol.*, 15 mai 1933.
- LAROCHE G. — Nos connaissances actuelles sur l'hormone mâle. *Presse médicale*, 13 nov. 1933.
- LERIC F. — Contribution à l'étude du propionate de testostérone (hormone mâle) et son utilisation en gynécologie. *Thèse de Bordeaux*, 1937.
- LOREZINI J. — L'hormone testiculaire. *Presse médicale*, 26 mars 1932.
- Mc. GEE, JUHN M. et DOMM L.-V. — Développement of secondary characters in capons by injections of extracts of bull testes. *American Journal Physiol*, 87, p. 406-435, Déc. 1928.
- MARTINS Th., ROCHA A. et SILVA. — Action des extraits testiculaires sur les vésicules séminales des souris castrées. *Compte rendu de la Soc. de Biol.*, 8 nov., 1929, p. 485-488.
- MOORE C.-R. GALLAGHER T.-F. et KOCH F. — Effects of extracts of testis in corresting castrated condition in fowl and in mammal. *Endocrinology*, p. 367-374, Juillet-Août 1929.
- MOCQUOT P. et MORICARD. — Etude préliminaire des effets provoqués par l'hormone mâle (acétate de testostérone) sur les troubles fonctionnels urinaires de la femme et de

l'utilisation des hormones mâles en gynécologie. *Bull. de la Soc. de Gynec.*, n° 10, 1936. Dans le même bulletin : Action de l'hormone (acétate de testostérone) dans les troubles de la castration chez la femme.

NIEGER. — Le rôle que l'on peut attribuer en clinique aux dérivés de la testostérone. *Société méd. et anat. clin. de Lille, séance extra.* 7 mai 1937. *Journal des sciences médicales de Lille*, n° 52, 8 août 1937.

NIEGER. — La testostérone et ses dérivés. *Journal des sciences médicales de Lille*, n° 20, mai 1937.

OURY P. — L'hormone mâle dans le traitement des asthénies. *Paris Médical*, n° 11.

PARKES W.-D. — Increasing the effectiveness of testosterone. *Lancet*, 223, p. 674, 1936.

PAULIN G. — Contribution à l'étude comparative des propriétés phys. de certains esters de la testostérone. *Thèse de Paris*.

ROUSSEL G. — L'acétate de testostérone, hormone testiculaire synthétique. *Bulletin de l'Académie de médecine*, n° 11, séance du 17 mars 1936.

ROUSSEL G., GLEY P. et PAULIN (G. — Etude comparative de l'action de la testostérone et de certains de ses esters sur les caractères sexuels secondaires. *Bulletin de l'Académie de médecine*, n° 7, 16 février 1937.

RUZICKA L. — Action des esters de la testostérone. *Helv. Chim. Acta.*, 1936. Les hormones mâles, *Paris* 1937.

TURPAULT. — Que peut-on obtenir avec le propionate de testostérone chez les porteuses de seins douloureux et chez les porteuses de fibromes. *Comptes rendus de la Société Française de gynécologie*, n° 6, oct. 1937.

TURPAULT. — A propos de la communication de Bender. *Compte rendu de la Soc. Française de gynécologie*, n° 2, février 1938.

VORONOFF Serge. — La greffe testiculaire du singe à l'homme, 1930.

WETTSTEIN. — Sur la préparation artificielle de l'hormone testiculaire « testostérone ». *Schweiz., Medz. Wochen.*, 14 septembre 1935, p. 912.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris
